

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier  
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

ADDITIONS NUCLEOPHILES SUR LES CETONES

EFFETS ISOTOPIQUES SECONDAIRES DU DEUTERIUM SUR L'ADDITION  
DE L'ION SULFITE ET DE L'HYDROXYLAMINE -  
STRUCTURE DE L'ETAT DE TRANSITION

par

Jean - Pierre ROQUE

Licencié ès Sciences Physiques

Ingénieur E.N.S.C.M.

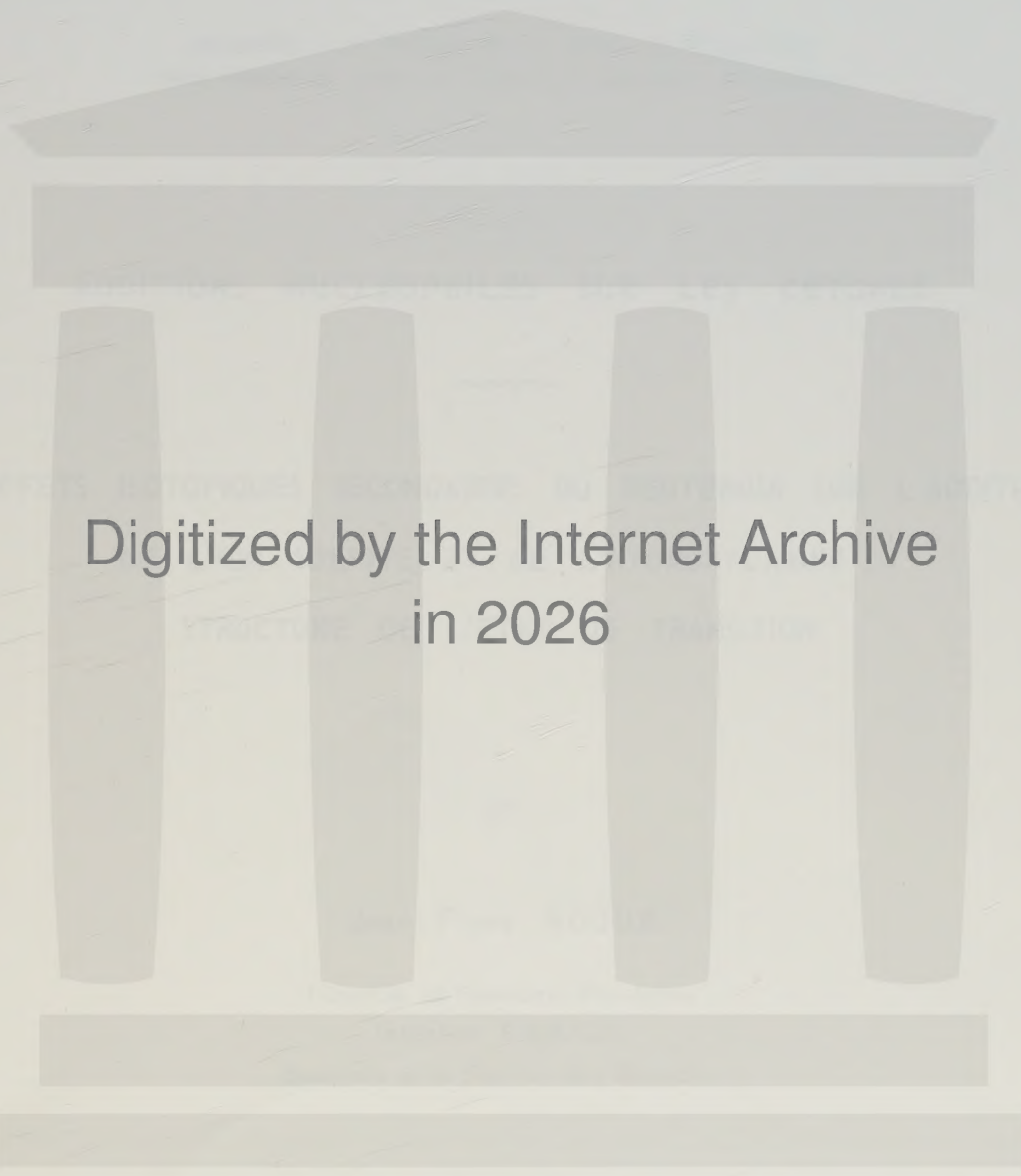
Assistant à la Faculté des Sciences

Soutenue le 19 Juin 1970 devant la Commission d'Examen.

|        |                  |              |
|--------|------------------|--------------|
| JURY : | M. M. MOUSSERON, | Président    |
|        | M. G. LAMATY,    | } Assesseurs |
|        | M. P. MARONI,    |              |
|        | M. B. WAEGELL,   |              |







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548307\\_0030](https://archive.org/details/IA41548307_0030)





UNIVERSITE DE MONTPELLIER

---

FACULTE DES SCIENCES

---

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier  
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

ADDITIONS NUCLEOPHILES SUR LES CETONES

---

EFFETS ISOTOPIQUES SECONDAIRES DU DEUTERIUM SUR L'ADDITION  
DE L'ION SULFITE ET DE L'HYDROXYLAMINE -  
STRUCTURE DE L'ETAT DE TRANSITION

par

Jean - Pierre ROQUE

Licencié ès Sciences Physiques

Ingénieur E.N.S.C.M.

Assistant à la Faculté des Sciences

Soutenue le 19 Juin 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : M. M. MOUSSERON,

Président

M. G. LAMATY,

M. P. MARONI,

M. B. WAEGELL,

}  
Assesseurs





UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

LISTE DES PROFESSEURS

*Année 1969 - 1970*



Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : Ch. SAUVAGE - M. MAURIN

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

|             |            |
|-------------|------------|
| R. JACQUES  | G. DENISOT |
| M. CASTERAS | J. GRANIER |
| E. CARRIERE | Ch. BOUHET |
| E. TURRIERE | G. CAUQUIL |
| J. SOULAS   |            |

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

|                    |                                        |
|--------------------|----------------------------------------|
| M. M. MOUSSERON    | <i>Chimie Organique</i>                |
| M. J.P. ROIG       | <i>Physique</i>                        |
| M. P. CHATELAIN    | <i>Minéralogie et Cristallographie</i> |
| Mlle O. TUZET      | <i>Zoologie</i>                        |
| M. G. COUCHET      | <i>Mécanique Supérieure</i>            |
| M. J. SALVINIEN    | <i>Chimie-Physique</i>                 |
| Mlle A.M. VERGNOUX | <i>Physique</i>                        |
| M. J. AVIAS        | <i>Géologie</i>                        |
| M. P. VIELES       | <i>Chimie</i>                          |
| M. J. RABINOVITCH  | <i>Physique (C.S.U. Perpignan)</i>     |
| M. E. KAHANE       | <i>Chimie Biologique</i>               |
| M. J.J. MOREAU     | <i>Mécanique Rationnelle</i>           |
| M. B. CHARLES      | <i>Mathématiques Pures</i>             |
| M. J. MOTTE        | <i>Biologie Végétale</i>               |
| M. R. JOUTY        | <i>Physique</i>                        |
| M. P. DUMONTET     | <i>Physique</i>                        |
| M. R. LEGENDRE     | <i>Zoologie</i>                        |
| M. I. ASSENMACHER  | <i>Physiologie Animale</i>             |
| M. A. CASADEVALL   | <i>Chimie Organique</i>                |





|     |                  |                                        |
|-----|------------------|----------------------------------------|
| M.  | B. PISTOULET     | <i>Physique</i>                        |
| M.  | Ch. ROUMIEU      | <i>Analyse Supérieure</i>              |
| M.  | J. ROBIN         | <i>Physique</i>                        |
| M.  | A. POTIER        | <i>Laboratoire des Acides Minéraux</i> |
| M.  | R. LAFONT        | <i>Physique</i>                        |
| M.  | R. JACQUIER      | <i>Chimie Organique</i>                |
| M.  | J. FALGUEIRETTES | <i>Minéralogie</i>                     |
| M.  | J. REGNIER       | <i>Chimie</i>                          |
| Mme | J. CHARLES       | <i>Mathématiques</i>                   |
| M.  | P. CAILLON       | <i>Physique</i>                        |
| M.  | J. ROUZAUD       | <i>Chimie</i>                          |
| M.  | Ch. SAUVAGE      | <i>Botanique</i>                       |
| M.  | H. CHRISTOL      | <i>Chimie (E.N.S.I.)</i>               |
| Mme | G. VERNET        | <i>Biologie Animale</i>                |
| M.  | L. CECCHI        | <i>Physique</i>                        |
| M.  | H. ANDRILLAT     | <i>Astronomie</i>                      |
| M.  | M. SAVELLI       | <i>Physique</i>                        |
| M.  | M. MATTAUER      | <i>Géologie</i>                        |
| M.  | L. EUZET         | <i>Zoologie</i>                        |
| M.  | C. DELOUPY       | <i>Physique</i>                        |
| M.  | L. GRAMBAST      | <i>Botanique</i>                       |
| M.  | A. BONNET        | <i>Botanique</i>                       |
| M.  | G. LAMATY        | <i>Chimie Organique</i>                |
| M.  | R. MARTY         | <i>Psychophysiologie</i>               |

Professeurs sans chaire :

|     |                    |                                     |
|-----|--------------------|-------------------------------------|
| Mme | M.L. DE POUQUES    | <i>Botanique (C.S.U. Perpignan)</i> |
| M.  | P. MURAOUR         | <i>Géophysique Appliquée</i>        |
| M.  | G. TOURNE          | <i>Chimie</i>                       |
| M.  | J. REMY            | <i>Géologie</i>                     |
| M.  | P. DEMANGEON       | <i>Géologie</i>                     |
| Mme | S. ROBIN           | <i>Physique</i>                     |
| Mme | Ch. DUBOUL-RAZAVET | <i>Géologie (C.S.U. Perpignan)</i>  |





|                    |                                         |
|--------------------|-----------------------------------------|
| M. E. GROUBERT     | <i>Physique</i>                         |
| Mme H. GUASTALLA   | <i>Biologie Physico-Chimique</i>        |
| M. F. PROUST       | <i>Géologie</i>                         |
| Mlle A. BAILLETTE  | <i>Mathématiques (C.S.U. Perpignan)</i> |
| M. A. BASSOMPIERRE | <i>Physique</i>                         |
| M. M. MAURIN       | <i>Chimie</i>                           |
| M. N. ROBY         | <i>Mathématiques</i>                    |
| Mme N. PARIS       | <i>Physiologie Végétale</i>             |
| M. J. PARIS        | <i>Zoologie</i>                         |
| M. R. GAUFRES      | <i>Chimie</i>                           |
| M. J. SOULIER      | <i>Chimie</i>                           |
| M. G. BOUGNOT      | <i>Physique</i>                         |
| M. R. LENEL        | <i>Biologie Animale</i>                 |

Professeurs associés :

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| M. E. AKUTOWICZ | <i>Mathématiques</i>    |
| M. A. MICALI    | <i>Mathématiques</i>    |
| M. C. VAGO      | <i>Biologie Animale</i> |
| M. K. KÖHLER    | <i>Biochimie</i>        |

Maîtres de Conférences :

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| M. P. MOLINO    | <i>Mathématiques</i>                    |
| M. Y. GUITTON   | <i>Physiologie Végétale (C.S.U. P.)</i> |
| M. G. BOMBRE    | <i>Physique</i>                         |
| M. C. PUISSEGUR | <i>Biologie Animale</i>                 |
| M. P. VIALLET   | <i>Chimie (C.S.U. Perpignan)</i>        |
| M. J.M. MORETTI | <i>Chimie</i>                           |
| M. L. THALER    | <i>Géologie</i>                         |
| M. J. LEGRAND   | <i>Physiologie Animale</i>              |
| M. M. ROUZEYRE  | <i>Physique</i>                         |
| M. P. SABATIER  | <i>Mathématiques</i>                    |
| M. Ch. CASTAING | <i>Mathématiques</i>                    |
| M. J.D. BAYLE   | <i>Physiologie Animale</i>              |



|                 |                                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Mme M. HAKIM    | <i>Mathématiques</i>                                                      |
| M. R. HAKIM     | <i>Mathématiques</i>                                                      |
| M. M. BAUSSET   | <i>Mathématiques (C.S.U. P.)</i>                                          |
| M. G. LOUPIAS   | <i>Mathématiques</i>                                                      |
| M. G. MASCHERPA | <i>Chimie</i>                                                             |
| M. C. GOUT      | <i>Physique</i>                                                           |
| M. R. JONARD    | <i>Botanique</i>                                                          |
| M. F. LAPSCHER  | <i>Physique</i>                                                           |
| M. C. COMBES    | <i>Zoologie (C.S.U. Perpignan)</i>                                        |
| M. B. BRUN      | <i>Chimie Physique</i>                                                    |
| M. M. DENIZOT   | <i>Biologie Végétale</i>                                                  |
| M. L. KAISER    | <i>Physique (C.S.U. Perpignan)</i>                                        |
| M. L. GIRAL     | <i>Chimie</i>                                                             |
| M. A. COMMEYRAS | <i>Chimie</i>                                                             |
| M. M. AMANIEU   | <i>Sciences et Techniques de l'Eau<br/>(Hydrobiologie et Mariculture)</i> |

Maître de Conférence associé :

|               |                 |
|---------------|-----------------|
| M. Y. CORMARY | <i>Géologie</i> |
|---------------|-----------------|

Chargés d'enseignement :

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| M. M. LEFRANC     | <i>Mathématiques</i> |
| M. R. MARTY       | <i>Mathématiques</i> |
| M. Y. PIETRASANTA | <i>Chimie</i>        |

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Professeur titulaire :

|              |               |
|--------------|---------------|
| M. R. CORRIU | <i>Chimie</i> |
|--------------|---------------|

Maîtres de Conférences :

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| M. CANO         | <i>Physique</i>                      |
| M. FILLARD      | <i>Physique</i>                      |
| M. GARCIA       | <i>Métallurgie - Génie Mécanique</i> |
| M. J.P. TRILLES | <i>Biologie</i>                      |
| M. G. BORDURE   | <i>Physique</i>                      |





M. L. LASSABATÈRE

*Electricité - Electronique*

M. G. LECOY

*Génie Electrique*

Maître de Conférences associé :

M. JOUANNA

*Génie Civil*

Chargé d'enseignement :

M. ESCOUFIER

*Mathématiques*



A la mémoire de mes parents,

A ma femme, à ma fille

A tous les miens

A mes amis



A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Membre Correspondant de l'Académie des Sciences,

A Monsieur le Professeur MARONI

Professeur à la Faculté des Sciences de Toulouse,

A Monsieur le Professeur WAECELL

Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille,

A Monsieur le Professeur LAMATY

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.





- A V A N T - P R O P O S -

-----

*Avant d'exposer le résultat de ses recherches, il est de coutume que le candidat remercie les Professeurs qui composent le Jury. Je ne manquerai pas à cette tradition puisqu'elle me permet d'exprimer toute ma gratitude envers Messieurs les Membres du Jury, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de me juger.*

*Par l'attrait de son enseignement, toujours dirigé vers la recherche, Monsieur le Professeur MOUSSERON est à l'origine de mon orientation en Chimie Organique, qu'il trouve ici toute ma reconnaissance.*

*Je sais gré à Monsieur le Professeur MARONI et à Monsieur le Professeur WAEGELL de s'être déplacés jusqu'à Montpellier pour juger cette thèse.*

*J'ai toujours eu beaucoup d'admiration pour les grandes connaissances scientifiques de Monsieur le Professeur LAMATY. Par son souci permanent de la vérité, par la rigueur de son raisonnement, il a su m'initier à la recherche. Je suis très heureux de lui dire ma gratitude et mon attachement.*

*Je remercie Monsieur GENESTE pour ses conseils et l'intérêt qu'il a toujours manifesté à l'égard de mon travail.*

*Mes remerciements s'adressent aussi à tous mes amis de laboratoire et aux membres de divers services techniques de la Faculté, pour l'aide qu'ils ont apporté à la réalisation de cette étude.*



*...dans les sciences humaines, les pas en avant faisant découvrir des horizons nouveaux, semblent éloigner le terme dont on se rapproche cependant mais où l'on n'arrivera jamais : le point où on est parvenu est toujours le point de départ.*

A. De JUSSIEU



## TABLE DES MATIERES

|                      | <i>Pages</i> |
|----------------------|--------------|
| INTRODUCTION         | 1            |
| CHAPITRE I           | 3            |
| CHAPITRE II          | 29           |
| CHAPITRE III         | 73           |
| CONCLUSION           | 111          |
| PARTIE EXPERIMENTALE | 121          |
| APPENDICE            | 143          |
| BIBLIOGRAPHIE        | 153          |





## INTRODUCTION

=====

La réactivité des composés carbonylés dans des réactions d'addition nucléophile n'a fait l'objet que d'un nombre d'études relativement limité, eu égard à l'importance de ces réactions.

L'origine de cette réactivité a le plus souvent été expliquée par l'intervention de facteurs stériques affectant l'approche du réactif ou les barrières d'empêchement à la libre rotation <sup>1</sup>, <sup>3</sup>, <sup>4</sup>.

Cependant, l'étude de l'effet isotopique secondaire du deutérium sur la vitesse de réduction des cétones par le borohydrure de sodium <sup>2</sup>, <sup>5</sup> a mis en évidence l'existence d'un autre facteur : l'hyperconjugaison des orbitales  $\sigma$  des liaisons C-H en  $\alpha$  du carbonyle avec l'orbitale  $\pi$  du carbonyle.

D'un autre côté, à notre connaissance, aucune étude systématique n'a envisagé l'influence du nucléophile sur la réactivité. Or, les résultats concernant la réaction d'addition de l'ion cyanure <sup>1</sup> ou de l'ion borohydrure <sup>2</sup>, <sup>3</sup> montrent que les réactivités relatives des cétones ne sont pas les mêmes dans les deux réactions, et révèlent le rôle important joué par le nucléophile dans le processus réactionnel.

Nous avons cherché, dans notre travail, à développer cette idée et à préciser la grandeur du facteur hyperconjugatif.



Dans cette perspective, nous avons entrepris une étude comparative des résultats obtenus en utilisant comme réactifs l'ion sulfite et l'hydroxylamine ; le choix de ces nucléophiles sera justifié plus loin.

Nous avons également mesuré l'effet isotopique cinétique secondaire du deutérium dans ces réactions.

Peu étudié jusqu'à présent <sup>2, 5, 7, 8</sup>, cet effet isotopique s'est avéré un instrument de travail d'un intérêt considérable pour l'élucidation des mécanismes et l'évolution des divers facteurs de réactivité.

Les causes mêmes de cet effet isotopique sont encore aujourd'hui un sujet de controverses : nous montrons que celles-ci peuvent être multiples - hyperconjugatives ou stériques - et que la prédominance de l'une ou de l'autre dépend de la nature du nucléophile et de la conformation de la cétone.

Notre travail comporte trois parties :

Dans un premier chapitre, nous rappellerons brièvement les facteurs qui conditionnent les vitesses d'addition sur les cétones.

Dans les deux chapitres suivants, nous présenterons et nous discuterons les résultats que nous avons obtenus lors de l'addition de l'ion sulfite et de l'hydroxylamine.

Enfin, dans notre conclusion, nous verrons quelles perspectives de recherche ce travail nous permet d'envisager.



## C H A P I T R E - I

### FACTEURS CONDITIONNANT LA REACTIVITE DES CETONES VIS-A-VIS D'UN NUCLEOPHILE

-----

#### I) - FACTEURS STERIQUES

- A) *Exposé des théories antérieures*
- B) *Discussion des différentes hypothèses*
- C) *Interprétation générale des effets stériques*

#### II) - FACTEURS ELECTRONIQUES

- A) *Effets inductifs*
- B) *Effets hyperconjugatifs*

#### III) - CONCLUSION





## Chapitre I : - FACTEURS CONDITIONNANT LA REACTIVITE DES CETONES VIS A VIS D'UN NUCLEOPHILE

-----

L'étude des réactions d'addition nucléophile sur des composés carbonylés est un domaine qui n'est pas encore bien exploré, comme c'est le cas par exemple des réactions de substitution nucléophile. Néanmoins, à partir de résultats déjà assez nombreux, certains auteurs ont émis des règles ou des hypothèses pour rendre compte en particulier du côté d'attaque préférentiel. Des discussions, souvent passionnées d'ailleurs, se sont développées. La plupart de ces hypothèses ne concernent que l'influence d'effets stériques sur la réactivité. Il convient cependant d'envisager la possibilité d'une participation d'effets inductifs et conjugatifs.

Nos résultats nous amèneront à discuter de l'influence de ces divers facteurs tant sur les effets isotopiques que sur la réactivité des cétones. Il nous paraît donc utile, dans un premier chapitre, d'examiner séparément chacun de ces effets, en essayant de dégager leur influence à la lumière des données de la littérature.

### I) - FACTEURS D'ORIGINES STERIQUES

Les effets stériques sont certainement ceux qui ont été le plus étudiés parce qu'ils sont importants et donc faciles à mettre en évidence. Cela ne veut pas dire pour autant qu'ils soient bien connus. Plusieurs tentatives de généralisation ont été faites ces dernières années. Il nous semble intéressant de les rappeler.



### A) EXPOSE DES THEORIES ANTERIEURES

La quasi totalité des résultats de la littérature concerne la stéréochimie des produits des réactions de réduction des cétones par le sodium dans l'alcool et surtout par les hydrures métalliques. C'est sur ce type de réaction que porte la plupart des discussions. Nous ne citerons que pour mémoire l'hypothèse de SKITA <sup>9</sup> développée par VAVON <sup>10</sup> et HUCKEL <sup>11</sup> et la règle de BARTON <sup>12</sup>.

En 1956, DAUBEN, FONKEN et NOYCE <sup>13</sup> émettent l'idée que l'orientation de la réaction de réduction des cétones cycliques par les hydrures métalliques, est déterminée par deux facteurs : soit par le "*steric approach control*" lié à l'encombrement relatif des deux côtés d'attaque du carbonyle, soit par le "*product development control*" lié à la stabilité relative des produits formés. Les cétones non encombrées sont soumises à ce dernier facteur et donnent de préférence l'alcool le plus stable. Au contraire, les cétones encombrées sont soumises au "*steric approach control*" et conduisent surtout à l'alcool le moins stable. D'après eux, il faut également faire intervenir la taille du nucléophile. Ainsi, lors de la réduction de la menthone (I), on obtient avec  $\text{AlLiH}_4$  71 % de menthol (II) tandis qu'avec  $\text{BH}_4\text{Na}$  on obtient seule-

( I )

(II)

(III)



ment 49 % du même alcool.

Les auteurs expliquent que le groupe isopropyle étant pratiquement dans le plan du carbonyle, les deux côtés d'attaque sont également favorisés pour un petit réactif. Comme  $\text{AlLiH}_4$  attaque surtout en axial pour donner l'alcool le plus stable, c'est que la réaction est soumise au "*product development control*". Si la grosseur de l'agent réducteur augmente, comme dans le cas de  $\text{BH}_4\text{Na}$ , il peut se produire une interaction avec les hydrogènes axiaux en 3 et en 5, par suite il y a diminution de l'attaque axiale donc augmentation de la quantité de néo-menthol, l'alcool le moins stable.

Ces concepts rendent compte de nombreux résultats, et ont été repris par de nombreux auteurs sans modifications importantes <sup>4,14,15</sup>

Cependant ces idées ont été vivement critiquées par divers auteurs.

En 1961, KAMERNITZKY fait une mise au point extensive <sup>16</sup> sur la stéréochimie des réactions d'addition nucléophile sur le groupe carbonyle de cétones cycliques, en situant le problème sur un plan plus général puisqu'il englobe les additions des magnésiens, des acétylures et de l'ion cyanure. D'après lui, l'orientation des réactions d'addition nucléophile sur des cétones cycliques à six éléments, est déterminée par deux facteurs compétitifs : un facteur dirigeant le groupe entrant en position axiale, et un autre facteur opposé, dépendant de l'encombrement stérique, orientant le substituant en position équatoriale. Contrairement à DAUBEN <sup>13</sup>, il pense que le premier facteur n'est pas déterminé par la stabilité des produits formés, mais qu'il est surtout dû à la charge du réactif et à une différence des champs électrostatiques des deux côtés du plan du carbonyle.



En 1964, RICHER <sup>17</sup>, discutant la réaction de réduction de cyclohexanones par l'hydrure de tri-*t*-butoxyaluminium lithium, arrive à la conclusion que l'orientation de l'addition est liée seulement à des facteurs stériques. Il met en évidence la dissymétrie des deux côtés d'attaque du carbonyle. Ainsi, l'attaque d'un petit nucléophile sur une cyclohexanone non encombrée sera exclusivement dirigée par la présence d'hydrogènes axiaux en 2 et 6 qui gênent l'approche du côté équatorial. Par contre, un gros nucléophile présentera des interactions avec les hydrogènes axiaux en 3 et 5 de sorte que l'attaque axiale sera moins favorisée.

Enfin, plus récemment en 1968, CHEREST et FELKIN <sup>18</sup> ont proposé une autre explication pour rendre compte de la stéréochimie des réactions d'addition d'hydrures ou de réactifs de GRIGNARD sur les cyclohexanones. Ils postulent que l'état de transition est proche des produits initiaux, et que des liaisons partielles dans l'état de transition peuvent être à l'origine d'énergie de torsion considérable. Les deux états de transition  $A^\ddagger$ , conduisant à l'alcool axial, et  $E^\ddagger$  (fig. 1) conduisant à l'alcool équatorial, font apparaître soit des contraintes de torsion avec les hydrogènes ou groupes axiaux en  $\alpha$  du carbonyle ( $A^\ddagger$ ),

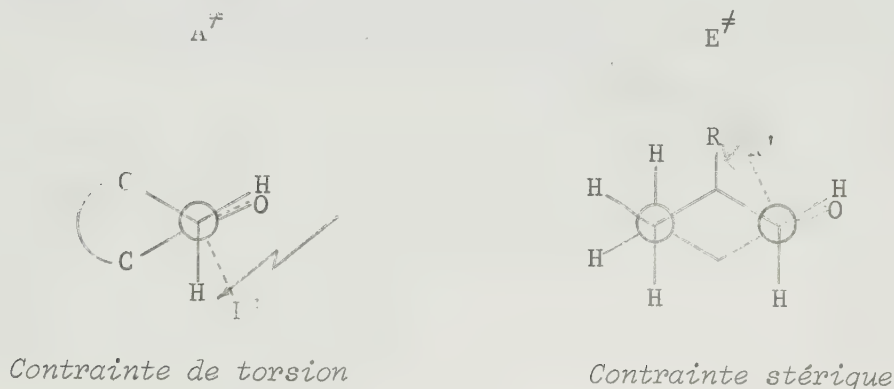


Figure 1.





soit des contraintes stériques avec les hydrogènes ou groupes axiaux en  $\beta$  du carbonyle ( $E^\ddagger$ ). Si R et R' sont petits comme dans le cas de la réaction entre un hydrure ( $R' = H$ ) et une cyclohexanone peu encombrée ( $R=H$ ), l'encombrement stérique dans  $E^\ddagger$  est faible, plus faible que l'empêchement de la libre rotation dans l'état de transition  $A^\ddagger$ , ceci explique la formation prépondérante de l'alcool équatorial qui est fortuitement l'isomère le plus stable.

Nous allons reprendre les points essentiels de chacune de ces théories pour essayer d'en dégager les idées intéressantes.

#### B) DISCUSSION DES DIFFERENTES HYPOTHESES

DAUBEN a eu le mérite d'apporter une conception nouvelle du problème. Contrairement aux règles précédemment établies, purement descriptives, il a tenté de trouver des hypothèses explicatives. Cependant, les termes de "*product development control*" et de "*steric approach control*" ont été vivement critiqués. BROWN <sup>15</sup> trouve qu'ils donnent l'impression que le cours de la réaction est décrit soit par la théorie du complexe activé pour les cétones non encombrées, soit par la théorie des collisions pour les cétones encombrées, ce qui est peu logique. RICHER <sup>17</sup> critique aussi la dualité du mécanisme. Il trouve qu'il n'est pas normal que les cétones aient le choix entre deux mécanismes.

Enfin, CHEREST et KELKIN <sup>18</sup> trouvent, non sans raison, que les notions introduites par DAUBEN supposent un changement de l'état de transition qui doit être plus près des produits de la réaction pour les cétones non encombrées que pour les cétones encombrées. Or, à leur avis, l'état de transition se trouve toujours près des produits de départ.



En ce qui nous concerne, nous pensons que les idées de DAUBEN souffrent d'un manque de généralité puisqu'elles ne concernent que la réduction par les hydrures métalliques. De plus, DAUBEN ne paraît pas voir la dissymétrie des hydrogènes équatoriaux et axiaux en  $\alpha$  par rapport au plan du carbonyle, et présente ses deux concepts comme deux mécanismes opposés, puisque à propos de la réduction de la menthone par  $\text{BH}_4\text{Na}$  il parle de "compétition" entre "*steric approach control*" et "*product development control*". Enfin, il admet que l'ion  $\text{BH}_4^-$  est plus volumineux que l'ion  $\text{AlH}_4^-$ , pour pouvoir rendre compte des résultats observés. Ceci a été plusieurs fois mis en doute <sup>16, 19</sup>. Effectivement, ni les dimensions des ions bore ( $\text{B}^{+++} = 0,2 \text{ \AA}$ ) ou aluminium ( $\text{Al}^{+++} = 0,57 \text{ \AA}$ ) <sup>20</sup>, ni les distances interatomiques  $\text{Al} - \text{H} = 1,66 \text{ \AA}$  <sup>21</sup> ou  $\text{B} - \text{H} = 1,25 \text{ \AA}$  <sup>22</sup>, ne permettent de penser que  $\text{BH}_4^-$  est plus encombrant que  $\text{AlH}_4^-$ .

KAMERNITSKY a bien essayé de déborder du cadre des réactions de réduction, mais son explication concernant la formation souvent préférentielle de l'alcool le plus stable ne nous paraît pas tellement claire. En effet, il fait intervenir des effets de moments dipolaires non compensés des liaisons C - H. L'appréciation de tels effets nous paraît très difficile.

RICHER interprète ses résultats d'après de seuls effets stériques en disant que pour un petit nucléophile, l'attaque équatoriale est défavorisée par rapport à l'attaque axiale, à cause des interactions avec les hydrogènes  $\alpha$  axiaux.

Par contre, un gros nucléophile présentera des interactions avec les hydrogènes axiaux en  $\beta$  et donnera davantage d'attaque équatoriale. Avec de telles explications il nous paraît difficile de dire pourquoi l'action de  $\text{Al}(\text{O}-t\text{-Bu})_3\text{HLi}$  sur la tertibutyl-4-cyclohe-



xanone conduit, d'après RICHER, à 89,7 % d'alcool équatorial. L'ion tri-*t*-butoxyaluminium hydrure est-il si petit pour ne pas présenter d'interactions importantes avec les hydrogènes axiaux en  $\beta$  ? Il ne semble pas, encore que dans ce cas, BROWN ait mis en doute <sup>15</sup> la participation de cet ion dans l'étape lente de la réaction ! Quoiqu'il en soit, avec les hypothèses de RICHER il est difficile d'expliquer la différence de stéréosélectivité des ions  $\text{AlH}_4^-$  et  $\text{BH}_4^-$ .

Enfin, CHEREST et FELKIN, dans leur interprétation posent comme un postulat que l'état de transition est proche de l'état initial quel que soit le nucléophile. Cet a priori non justifié nous paraît étonnant, d'autant plus que pour appuyer leur raisonnement ils comparent deux résultats isolés - l'addition des bromures de propylmagnésium et d'allylmagnésium sur la tertio-butyl-4-cyclohexanone - dont les mécanismes ne sont peut-être pas les mêmes. D'autre part, il a été montré que dans la réduction par l'ion  $\text{BH}_4^-$  l'état de transition est proche des produits de la réaction <sup>2</sup>. Enfin, si l'on admet un état de transition proche de la cétone (Fig. 2), il nous paraît difficile de dire, ainsi que le font CHEREST et FELKIN, que dans la réduction avec un hydrure il n'y a pas d'interaction avec les hydrogènes axiaux en  $\beta$ .

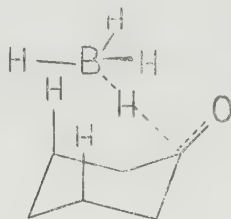


Figure 2 .



En résumé, il nous semble que les interprétations données jusqu'ici présentent deux inconvénients majeurs. En effet, elles ne discutent souvent que des réactions de réduction par hydrures; dans ce cas, le groupe entrant - l'atome d'hydrogène - est moins encombrant que le groupe hydroxyle, de sorte que toutes les explications reposant sur la stabilité des produits deviennent hypothétiques lorsque le groupe entrant est plus volumineux que le groupe - OH. En outre, sauf l'interprétation de CHEREST et FELKIN, aucune ne discute de la structure et de la position de l'état de transition, ce qui nous paraît nécessaire pour définir les différences d'énergie pouvant intervenir dans les deux états de transition possibles.

Enfin, un point important mérite d'être souligné. La quasi totalité des données ayant servi à établir ces diverses interprétations concerne seulement le résultat stéréochimique de réactions d'addition, avec toutes les incertitudes que cela suppose. En effet, bien souvent, la quantité de sous-produits formés est importante, et représente même parfois plus de la moitié des produits de la réaction. Il convient donc de discuter avec prudence de tels résultats. Des données cinétiques se prêteraient, bien évidemment, à une discussion plus rigoureuse. Malheureusement, elles sont pratiquement inexistantes. Nous pouvons citer toutefois les travaux de BROWN <sup>4</sup> et ceux de KLEIN et ELIEL <sup>23</sup>.

### C) INTERPRETATION GENERALE DES EFFETS STERIQUES

Si l'on examine un modèle de la cyclohexanone sous sa forme chaise, on remarque, en faisant une projection des atomes dans le plan de symétrie de la molécule, que les hydrogènes axiaux en  $\alpha$  ou en  $\beta$  du carbonyle sont pratiquement à la même distance de la perpendiculaire au plan du carbonyle passant par le carbone du carbonyle





(Fig. 3). Nous pouvons admettre avec JENCKS <sup>24</sup> que l'approche d'un nucléophile se fait selon une direction voisine de la perpendiculaire au plan du carbonyle. Il apparaît donc que les hydrogènes axiaux en  $\alpha$  présentent un encombrement stérique à courte distance, tandis que les hydrogènes axiaux en  $\beta$  exercent un encombrement stérique à longue distance.

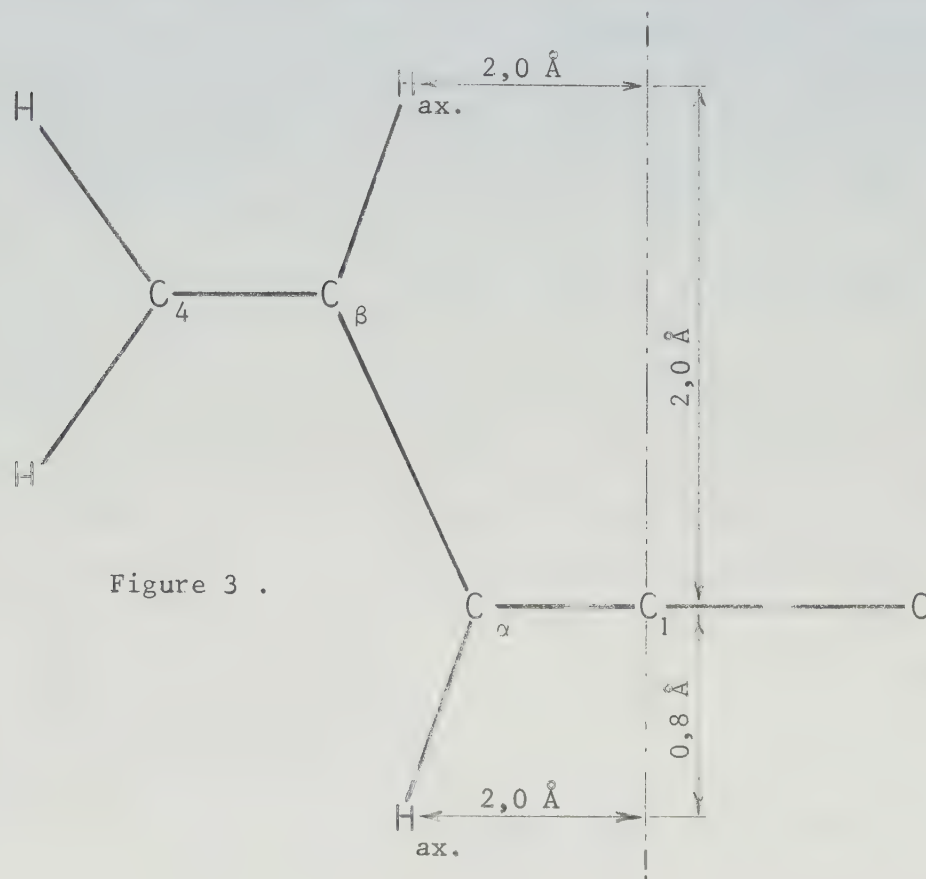


Figure 3 .

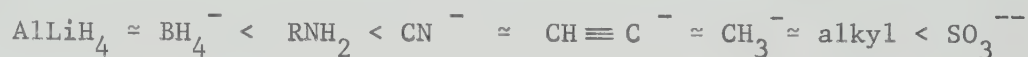
A première vue on peut donc penser que l'approche d'un petit nucléophile sera sensible aux hydrogènes axiaux en  $\alpha$  du carbonyle, et peu sensible aux hydrogènes axiaux en  $\beta$ , éloignés du carbonyle. Encore faut-il définir ce que l'on entend par petit nucléophile ou gros nucléophile.



Nous pensons qu'un nucléophile peut présenter deux types d'encombrement que nous appellerons encombrement de première ou de deuxième espèce.

L'encombrement de première espèce représente le volume intrinsèque de l'atome qui vient se fixer sur le carbone du carbonyle.

L'encombrement de deuxième espèce représente le volume de l'ensemble des substituants fixés à l'atome venant se fixer sur le carbone du carbonyle. Il est assez facile de faire un classement des nucléophiles selon leur encombrement de première espèce lié aux rayons de VAN DER WAALS. On a par ordre croissant



Par contre, il paraît plus difficile de les classer par ordre d'encombrement de deuxième espèce. Cependant, il est assez simple de faire des comparaisons pour des nucléophiles dont l'encombrement de première espèce est le même; par exemple,  $\text{B}(\text{OCH}_3)_3\text{H}^-$  est sûrement plus encombrant que  $\text{BH}_4^-$ . L'encombrement de deuxième espèce est aussi lié au nombre et au volume des substituants portés par l'atome venant se fixer au carbone du carbonyle. En ce sens  $\text{CH}_3^-$  est moins encombrant que  $\text{SO}_3^{--}$ , mais plus encombrant que  $\text{C}\equiv\text{CH}$  ou  $\text{H-BH}_3^-$ .

Nous avons rassemblé dans le tableau I les résultats stéréochimiques de réactions d'addition à la t-butyl-4-cyclohexanone, cétone peu encombrée et rigide.



Tableau I



| Nucléophiles                | % attaque axiale      | % attaque équatoriale | Références     |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| $\text{AlLiH}_4$            | 91 à 93 - 88 à 90     | 9 à 7 - 12 à 10       | 25, 26         |
| $\text{BH}_4\text{Na}$      | 76 - 79               | 24 - 21               | 27, 28         |
| $\text{CN}^-$               | 90                    | 10                    | 29             |
| $\text{CH}\equiv\text{C}^-$ | 89                    | 11                    | 30             |
| $\text{Me-Mg X}$            | 45-40 à 50-50-55 à 65 | 55-60 à 50-50-45 à 35 | 31, 32, 33, 34 |
| $\text{Me-Li}$              | 35                    | 65                    | 32             |
| $\text{Et-Mg Br}$           | 27 - 31               | 73 - 69               | 30, 31         |
| $\text{n-Pr-Mg Br}$         | 26                    | 74                    | 18             |
| $\text{i-Pr-Mg Br}$         | 18                    | 82                    | 31             |
| $\text{t-Bu-Mg Cl}$         | 0                     | 100                   | 31             |
| $\text{SO}_3^{--}$          | $\approx 10$          | $\approx 90$          | 35             |

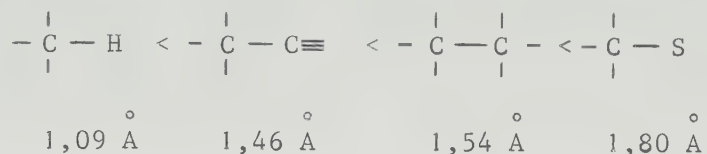
La lecture de ce tableau semble indiquer que plus le nucléophile a un encombrement de première espèce important, plus l'attaque équatoriale est importante. Par exemple le passage de l'hydrogène (rayon de VAN der WAALS = 1,2 Å) au soufre (rayon de VAN der WAALS = 1,85 Å)<sup>36</sup> fait passer le pourcentage d'attaque équatoriale de 10 à 90 %. De même, une augmentation de l'encombrement de deuxième espèce, mais à courte dis-



tance, se traduit par une diminution assez importante du pourcentage d'attaque axiale. Ce pourcentage passe de 50 % pour Me Mg Br à 30 % pour Et Mg Br, 20 % pour i-Pr Mg Br et 0 % pour t-Bu Mg Br.

Par contre, une différence d'encombrement de deuxième espèce, mais à plus longue distance, n'entraîne que de faibles variations du pourcentage d'attaque équatoriale. Ainsi, le passage de Me Mg X à Et-MgBr diminue le pourcentage d'attaque axiale de 15 à 20 % tandis que celui de Et-MgBr à n-PrMgBr ne le diminue que de 1 à 5%. Il semblerait donc que le rôle le plus important soit joué par le volume intrinsèque de l'atome venant se fixer sur le carbonyle.

Plus ce volume est grand, plus la liaison formée est longue. En effet, la longueur des liaisons varie dans l'ordre suivant :



On peut penser que cet ordre est conservé pour les longueurs des liaisons partiellement formées dans l'état de transition.

Il semblerait donc que si l'encombrement de première espèce du nucléophile augmente, les interactions avec les hydrogènes axiaux en  $\alpha$  diminuent, tandis que celles avec les hydrogènes en  $\beta$  axiaux augmentent. Ces deux effets conjugués favorisent l'attaque équatoriale.

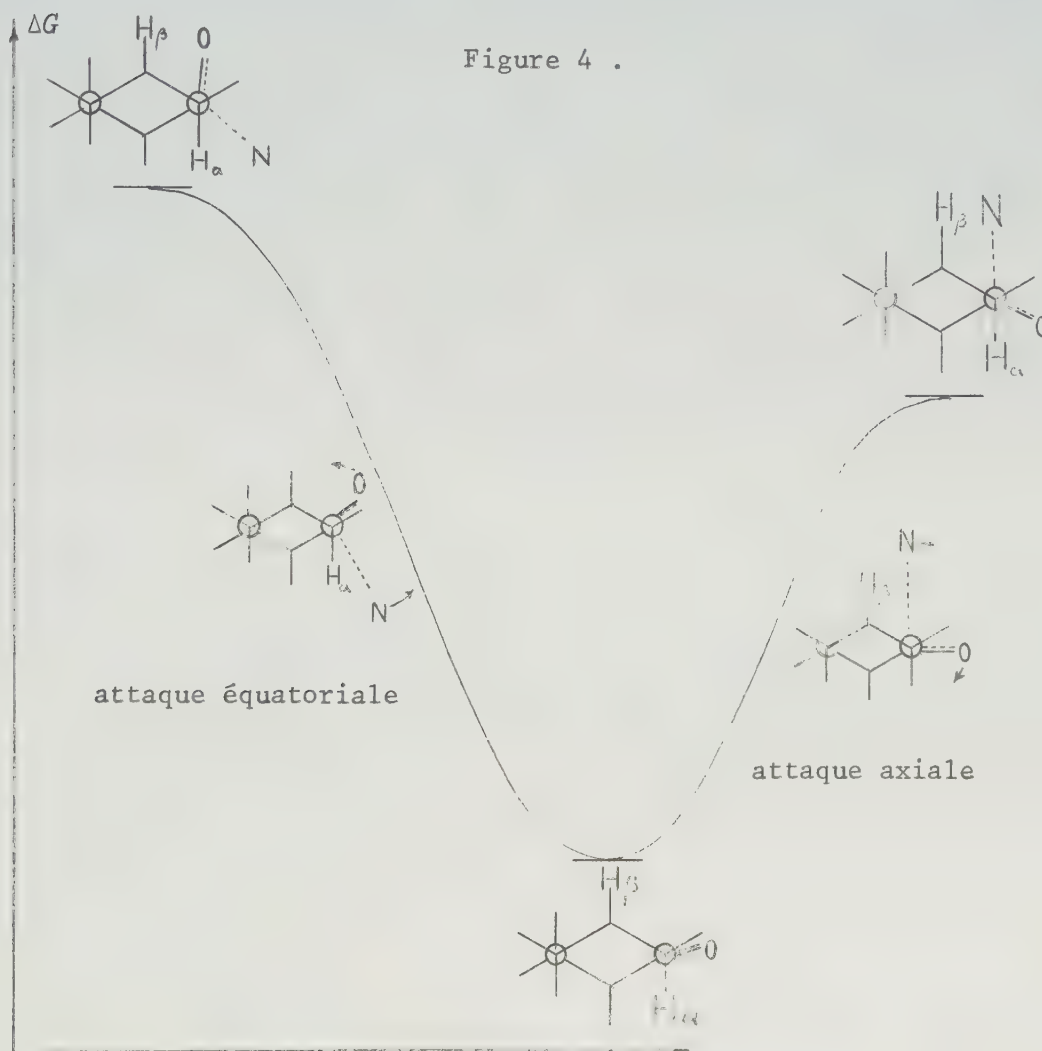
Considérons le cas d'un nucléophile de fort encombrement de première espèce ( $\text{SO}_3^{--}$  par exemple). Quand il s'approche de la molécule de cétone, il va ressentir de loin les effets d'encombrement stérique et le maximum d'énergie, c'est-à-dire, l'état de transition, apparaît avant que les angles de valence, ou le caractère  $\text{sp}^2$  du carbone du carbonyle, aient





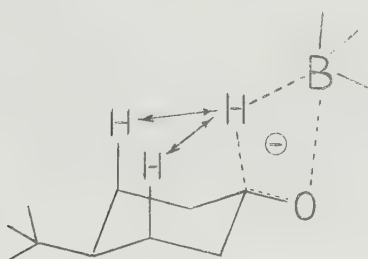
été fortement modifiés. Dans ce cas, les interactions stériques sont plus importantes du côté axial ; on obtient préférentiellement une attaque équatoriale qui conduit fortuitement au produit le plus stable.

Si l'on prend le cas d'un nucléophile de faible encombrement de première espèce ( $\text{BH}_4^-$  par exemple), l'atome qui vient se fixer sur la molécule de cétone peut s'approcher sans trop de gêne assez près du carbone du carbonyle.

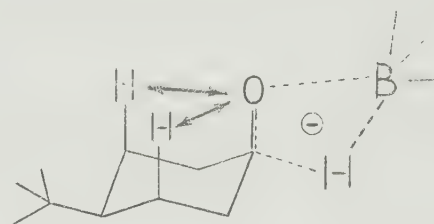




Le changement d'hybridation de celui-ci est amorcé avant que les interactions des substituants (ici -  $\text{BH}_3$ ), portés par l'atome entrant, avec la molécule de cétone ne deviennent trop importantes. Lorsque le maximum d'énergie est atteint, les angles de valence et le caractère  $\text{sp}^2$  du carbonyle ont été fortement modifiés. Dans ce cas, le fait que la liaison en cours de formation ait pivoté, dans l'état de transition, d'une direction voisine de la perpendiculaire au plan du carbonyle initial, à une direction voisine de celle du produit final, a deux conséquences : - d'une part, lors d'une attaque axiale l'atome entrant et ses substituants sont ainsi progressivement éloignés des hydrogènes axiaux en  $\beta$  (fig. 4) ce qui a pour effet de minimiser au mieux les interactions diaxiales 1-3, - d'autre part, lors d'une attaque équatoriale l'atome entrant n'est pas éclipsé avec les hydrogènes axiaux en  $\alpha$ , mais au contraire partiellement décalé ce qui minimise les interactions de torsion. Pour montrer les facteurs qui vont différencier les énergies des états de transition, il suffit de les représenter. Dans le cas de l'addition de  $\text{BH}_4^-$  on peut admettre un état de transition à quatre centres <sup>2</sup>.



( I )

*attaque axiale*

( II )

*attaque équatoriale*



Dans l'état de transition (I) il y a interaction diaxiale de trois hydrogènes tandis que dans (II) cette interaction se fait entre deux hydrogènes et un oxygène. Le premier état de transition a donc un niveau d'énergie plus bas, ainsi l'attaque axiale se fera plus vite. Le produit prépondérant de la réaction sera donc l'alcool équatorial. Il n'est pas fortuit que ce soit l'isomère le plus stable qui se forme : en effet, les états de transition ressemblant beaucoup aux produits, il est normal que l'état de transition le plus stable, donc le plus facile à atteindre, conduise au produit le plus stable.

Cette discussion nous amène à conclure que pour une cétone donnée, la position de l'état de transition dépend de la nature du nucléophile. Pour un "gros" nucléophile, l'état de transition sera près des produits initiaux, tandis que pour un petit nucléophile, il sera près des produits de réaction.

Le déplacement de l'état de transition nous paraît d'ailleurs confirmé par l'évolution des valeurs des constantes  $\rho$  de HAMMETT pour diverses réactions d'addition. Nous avons rassemblé les données de la littérature dans le tableau II. Une valeur de  $\rho$  élevée indique une grande variation de la charge portée par le centre réactionnel entre l'état

Tableau II

| Réactions                     | $\rho$ | Références |
|-------------------------------|--------|------------|
| $R-\phi-CO-CH_3 + BH_4Na$     | + 3,06 | 37         |
| $R-\phi-CO-\phi-R' + BH_4Li$  | + 2,81 | 38         |
| $R-\phi-CHO + HCN$            | + 2,33 | 39         |
| $R-\phi-CO-\phi-R' + CH_3MgI$ | + 0,36 | 40         |
| $R-\phi-CO-CH_3 + \phi MgBr$  | + 0,41 | 41         |



initial et l'état de transition. Une valeur de  $\rho$  positive traduit une augmentation de charge négative.

Dans l'état initial, le carbone du carbonyle présente une charge  $+ \delta$  faible. La valeur  $\rho = + 3,06$  obtenue pour la réaction de réduction d'acétophénone par  $\text{BH}_4\text{Na}$  témoigne d'une forte densité électronique sur le carbone central dans l'état de transition. Cette densité de charge négative diminue constamment quand on passe de  $\text{BH}_4^-$  à  $\text{CN}^-$  et à  $\text{RMgX}$ . Cette variation est bien en accord avec le déplacement de l'état de transition dans le sens que nous avons indiqué.

Nous devons tout de même faire une remarque restrictive. Il nous paraît en effet délicat de faire des comparaisons entre des réactions dont le mécanisme est parfois mal connu comme c'est le cas de la réduction par les hydrures d'aluminium ou de l'addition des réactifs de GRIGNARD. Néanmoins, les données expérimentales nous laissent penser que toutes les réactions envisagées peuvent être des réactions d'addition nucléophile.

Nous avons envisagé jusqu'ici le cas d'une cétone rigide et peu encombrée. En considérant toujours la série cyclohexanique, on peut vérifier que la présence de substituants axiaux en  $\alpha$  ou en  $\beta$  peut modifier les divers facteurs discutés ou même en faire apparaître d'autres. Malheureusement, les résultats de la littérature ne sont pas très nombreux.

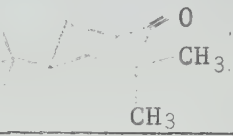
Examinons l'effet d'un substituant axial en  $\alpha$ . Nous ne disposons que de résultats concernant des réductions par hydrure. Dans le tableau III nous avons rassemblé le pourcentage d'attaque axiale lors de la réduction de la t-butyl-4-cyclohexanone et de la diméthyl-2,2-t-butyl-4-cyclohexanone par trois agents réducteurs. La première impres-





sion que donne ce tableau est que la réduction par les hydrures est peu sensible à l'encombrement stérique d'un groupe méthyle axial en  $\alpha$  du carbonyle. Ceci s'explique très bien si l'on admet que l'état de transition est proche des produits de la réaction. En effet, dans ce cas la liaison qui se forme est décalée par rapport aux liaisons axiales en  $\alpha$

Tableau III : Pourcentage d'attaque axiale

| Nucléophiles                         |  | Références |  | Références |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                      |                                                                                   |            |                                                                                    |            |
| $\text{BH}_4\text{Na}$               | 76 - 79                                                                           | 27 , 28    | 92                                                                                 | 42         |
| $\text{AlH}_4\text{Li}$              | 91 à 93-88 à 90                                                                   | 25 , 26    | 95                                                                                 | 42         |
| $\text{AlH}(\text{OtBu})_3\text{Li}$ | 90 - 91                                                                           | 17 , 23    | 92 - 100                                                                           | 23 , 42    |

et les interactions de non liaison seront sensiblement les mêmes, qu'il y ait ou non un substituant méthyle. Il en serait tout autrement si l'on admettait comme FELKIN <sup>18</sup> un état de transition près de la cétone, ou, comme RICHER <sup>17</sup>, une gêne stérique à l'approche du réactif par les hydrogènes axiaux en  $\alpha$ ; on pourrait toutefois penser que dans le cas de la réduction par  $\text{BH}_4^-$  l'état de transition est moins près des produits que dans le cas de la réduction par les hydrures d'aluminium, puisque le pourcentage d'attaque axiale augmente légèrement avec un substituant méthyle axial en  $\alpha$ . Ceci pourrait indiquer l'existence d'une légère interaction de non liaison dans l'état de transition : la liaison se formant serait moins décalée que pour les hydrures d'aluminium.

Nous ne connaissons pas de résultats concernant l'addition



d'autres nucléophiles que les hydrures sur des cyclohexanones rigides, substituées par un méthyle axial en  $\alpha$  du carbonyle. Il est probable qu'avec un nucléophile plus encombrant le rapport des produits formés est plus affecté par un substituant axial en  $\alpha$ .

Considérons maintenant l'effet d'un substituant méthyle axial en  $\beta$  du carbonyle. Le tableau IV donne le pourcentage d'attaque axiale de la triméthyl-3,3,5-cyclohexanone par divers agents réducteurs. La lecture de ce tableau fait apparaître un effet stérique important à l'approche du nucléophile. Cet effet augmente avec la grosseur de ce dernier. Comme l'attaque équatoriale n'est pas gênée par l'encombrement du nucléophile, il est normal d'obtenir de plus en plus d'alcool axial au fur et à mesure que cet encombrement augmente.

Tableau IV

|  |                   |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|
| Réducteur                                                                            | % attaque axiale  | Références |
| $\text{BH}_4\text{Na}$                                                               | 44 à 45           | 19         |
| $\text{B (OMe)}_3\text{Na}$                                                          | 35                | 19         |
| $\text{B (OiPr)}_3\text{Na}$                                                         | 23                | 19         |
| $\text{AlH}_4\text{Li}$                                                              | 45 à 48 - 35 à 47 | 43 , 44    |
| $\text{Al (OMe)}_3\text{HLi}$                                                        | 25                | 43         |
| $\text{Al (OEt)}_3\text{HLi}$                                                        | 17 - 15           | 43 , 45    |
| $\text{Al (OtBu)}_3\text{HLi}$                                                       | 11 - 12           | 23 , 17    |



Nous avons également à notre disposition quelques données en série stéroïde sur la stéréochimie des réactions d'addition de réactifs de GRIGNARD à des cyclohexanones possédant un méthyle axial en  $\beta$  du carbonyle. Nous les avons rassemblées dans le tableau V qui donne le pourcentage d'alcools formés.

Tableau V

| Cétones                                                                                                             | Réactifs | % alcool<br>équatorial | % alcool<br>axial | Références |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|-------------------|------------|
| <br>Cyclo-3,5-Cholestanone-6       | Me Mg I  | 43                     | 57                | 31         |
| Cholestanone-6                                                                                                      | Me Mg I  | 0                      | 100               | 47         |
|                                                                                                                     | Me Mg I  | $\sim$ 0               | $\sim$ 100        | 46         |
| <br>Cholestanol-3 $\beta$ -one-6 | Et Mg Br | 73 - 69                | 27 - 31           | 30 , 31    |
|                                                                                                                     | Et Mg I  | $\sim$ 0               | $\sim$ 100        | 48 , 49    |

Les résultats montrent que la gêne stérique entre un méthyle axial en  $\beta$  et un nucléophile dont l'encombrement de première espèce est plus grand que dans le cas des hydrures métalliques, est telle que l'attaque axiale ne peut avoir lieu.

Il semble donc qu'un méthyle axial en  $\beta$  du carbonyle soit bien plus encombrant qu'un méthyle axial en  $\alpha$ . Ce résultat paraît d'ailleurs confirmé par l'examen des modèles moléculaires.



La présence d'un méthyle axial en  $\beta$ , dont les hydrogènes sont très près de la perpendiculaire au plan du carbonyle passant par le carbone ( $\approx 0,6$  Å au lieu de  $\approx 1,5$  Å pour les hydrogènes d'un méthyle axial en  $\alpha$ ) a pour effet d'éloigner l'état de transition, au moins celui de l'attaque axiale, des produits de la réaction, et cela d'autant plus que le nucléophile est plus encombrant.

Ce phénomène sera encore plus marqué dans les séries plus encombrées comme, par exemple, pour les composés bicycliques. De tels systèmes, comme le norcamphre et encore plus le camphre, sont tellement encombrés que les interactions avec le nucléophile, même s'il est petit, seront très grandes. En aucun cas, l'état de transition ne pourra être près des produits de la réaction. Seules les différences d'encombrement des deux côtés d'attaque interviennent dans le pourcentage des produits formés. Dans le cas du norcamphre, le côté endo est plus encombré que le côté exo. Ceci est d'ailleurs bien illustré par la plus grande réactivité du norcamphre vis à vis du borohydrure de sodium comparée à celle de la bicyclo[2,2,2] octanone <sup>4</sup>. Cette dernière cétone qui présente deux côtés analogues au côté endo du norcamphre réagit en effet trois fois moins rapidement.

Dans le cas du camphre ou de la diméthyl-7,7-norbornanone-2, le contraire se produit. Le côté exo est maintenant le plus encombré. Dans tous les cas, l'attaque se fait du côté le moins encombré, mais ne conduit pas forcément au produit le moins stable. Tout dépend de la grosseur du nucléophile. Ainsi, l'addition de l'ion sulfite sur le norcamphre conduit à 100 % d'attaque exo en donnant le produit le plus stable.

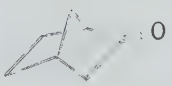
Le tableau VI donne quelques résultats sur l'orientation des réactions d'addition sur le norcamphre et sur le camphre qui présentent des encombrements différents. Ce tableau montre que l'orientation de





de la réaction est très sensible à la grosseur du nucléophile. Ce fait se traduit par des variations de réactivité considérables d'une cétone à l'autre.

Tableau VI : Pourcentage d'attaque endo

| Nucléophiles                 |  0 | Références |  0 | Références |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| $\text{BH}_4\text{Na}$       | 20 - 14                                                                             | 50 , 4     | 86                                                                                    | 4          |
| $\text{AlH}_4\text{Li}$      | 11 - 10                                                                             | 15 , 50    | 92                                                                                    | 15         |
| $\text{Al (OMe)}_3\text{Li}$ | 2                                                                                   | 15         | 99                                                                                    | 15         |
| $\text{SO}_3^{--}$           | 0                                                                                   | 51         | Pas de réaction                                                                       | 51         |

Ainsi l'addition de  $\text{BH}_4\text{Na}$  se fait sur le norcamphre 30 fois moins vite que sur la cyclohexanone, mais 2 000 fois plus vite que sur le camphre <sup>4</sup>, et si la combinaison bisulfite du norcamphre est relativement facile à obtenir, il est impossible de préparer celle du camphre.

L'étude de l'orientation des réactions d'addition sur des cétones présentant deux côtés d'attaque nous fait donc penser que la position de l'état de transition sur le chemin réactionnel dépend de la structure de la cétone et de l'encombrement du nucléophile.

Pour une cétone peu encombrée, l'état de transition sera très près des produits de la réaction avec un petit nucléophile, assez près des réactants pour un gros nucléophile.



Dans le cas d'une cétone fortement encombrée, quel que soit le nucléophile, l'état de transition sera près des produits initiaux.

Réciproquement pour un gros nucléophile, l'état de transition sera toujours près des réactants alors que pour un petit nucléophile, selon la géométrie de la cétone, il pourra occuper toutes les positions possibles sur le chemin réactionnel.

A notre avis, la position de l'état de transition suffit à rendre compte de la stéréochimie des réactions d'addition. Elle permet aussi d'évaluer l'influence sur la réactivité d'une cétone, selon le nucléophile, d'un autre type d'effet stérique : les barrières d'énergie d'empêchement à la libre rotation qui peuvent apparaître ou disparaître selon la géométrie de la cétone, plus ou moins selon la place de l'état de transition, donc selon le nucléophile. Nous reviendrons sur ce type d'effet stérique lors de la discussion de nos résultats expérimentaux.

## II) - FACTEURS ELECTRONIQUES

### A) EFFETS INDUCTIFS

Il a été montré, en série aliphatique, que si l'effet inductif peut expliquer la différence de réactivité entre une méthylcétone et une éthylcétone, il ne peut rendre compte des modifications de réactivité qu'entraîne l'allongement de la chaîne au delà de deux atomes de carbone <sup>52, 53</sup>.

En effet, le  $\sigma^*$  de TAFT<sup>54</sup>, nul par définition pour un groupe méthyle, est égal à -0,100 pour un groupe éthyle et -0,115 seulement pour un groupe propyle.

L'effet inductif n'intervient de façon appréciable dans la réactivité que pour les cétones substituées par des groupes fortement



donneurs ou attracteurs d'électrons.

### B) EFFETS HYPERCONJUGATIFS

D'après les travaux effectués au laboratoire, il paraît indiscutable qu'il intervient, dans la réactivité des cétones, un facteur hyperconjugatif. GENESTE <sup>2</sup> a fait une bonne analyse et une bonne discussion de la possibilité d'existence d'un tel facteur.

Il nous paraît utile, pour une meilleure compréhension de notre exposé de rappeler les points essentiels de sa discussion.

Contrairement à ce que certains auteurs ont pensé,<sup>55 à 58</sup> la conformation d'une cétone dans laquelle un groupe R ou un hydrogène éclipse la double liaison C=O, ne correspond pas à la conformation instable.

En effet, de nombreux résultats,<sup>59 à 62</sup> montrent que cette conformation est en fait la plus stable.

ROBINSON <sup>63</sup> a été le premier à suggérer une origine hyperconjugative pour ce phénomène. En effet, la liaison C=O éclipsée par un groupe R ou un hydrogène n'apporte un effet stabilisant que si cette disposition permet à d'autres liaisons C-H de se placer dans une position favorable à un recouvrement entre l'orbitale  $\sigma$  de ces liaisons et l'orbitale  $\pi$  du carbonyle.

D'ailleurs, la valeur importante de la polarisabilité transverse de la liaison C-H <sup>64</sup> apporte un crédit convenable à l'existence d'un recouvrement orbital.

Le facteur hyperconjugatif se traduit donc par une stabilisation de la cétone. On peut déjà penser que pour des cétones dans les-



quelles la libre rotation autour des liaisons C-C en  $\alpha$  du carbonyle est limitée - les cyclanones par exemple - l'importance de ce facteur stabilisant dépend beaucoup de l'orientation des liaisons C-H en  $\alpha$  par rapport à l'orbitale  $\pi$  du carbonyle : l'orientation la plus favorable à l'hyperconjugaison étant perpendiculaire au plan du carbonyle.

Nous verrons comment la mesure des effets isotopiques secondaires du deutérium dans les réactions d'addition nucléophile sur ces cétones peut nous aider à mieux préciser ce facteur.

### III) - CONCLUSION

Nous avons cherché par notre travail à mettre en évidence deux aspects importants de la réactivité des composés carbonylés :

- *l'influence des effets stériques et du nucléophile sur la structure de l'état de transition et sur sa position le long du chemin réactionnel.*
- *l'effet stabilisant de l'hyperconjugaison dans l'état initial.*

Pour faire apparaître le premier facteur, nous avons entrepris une étude comparative de la réactivité d'une série de cétones vis à vis de divers agents nucléophiles. Nous avons choisi ces derniers de façon à nous placer dans des cas différents.

Les résultats obtenus dans les réactions d'addition de l'ion cyanure <sup>1</sup> ou de l'ion borohydrure <sup>2</sup> représentent deux exemples pour lesquels l'état de transition est assez proche des produits de la réaction.





Pour disposer d'un exemple tout à fait opposé, nous avons songé à utiliser l'ion sulfite, nucléophile volumineux, qui certainement doit donner un état de transition près des réactants.

Nous avons aussi étudié la réactivité vis-à-vis de l'hydroxylamine en pensant que ce nucléophile pourrait donner lieu à des résultats particuliers.

Parallèlement à cette étude comparative des réactivités, nous avons mesuré les effets isotopiques secondaires du deutérium sur les vitesses de réaction. Nous pensions que c'était un bon moyen pour mesurer l'importance du terme hyperconjugatif, mais aussi pour déceler l'existence d'effets stériques à courte distance.

Dans cette perspective, nous avons dû mettre au point deux techniques cinétiques suffisamment précises pour mesurer de faibles variations de vitesse.

Le chapitre II expose les résultats que nous avons obtenus dans les réactions de formation ou de décomposition des combinaisons bisulfitiques.

Dans le chapitre III nous examinerons nos résultats concernant la réaction de formation d'oximes.



## C H A P I T R E - II

### REACTIONS DE FORMATION ET DE DECOMPOSITION DES COMBINAISONS BISULFITIQUES

-----

I) - MECANISME DE LA REACTION - STRUCTURE DE L'ETAT DE TRANSITION

II) - FACTEURS INTERVENANT DANS LA VALEUR DES EFFETS ISOTOPIQUES

A) *Effets stériques*

B) *Effets inductifs*

C) *Effets hyperconjugatifs*

III) - REACTION D'ADDITION : DISCUSSION DES RESULTATS

A) *Effets isotopiques*

B) *Réactivité des cétones vis-à-vis de l'ion sulfite*

- Cétones cyclaniques

- Cétones aliphatiques

IV) - REACTION DE DECOMPOSITION : DISCUSSION DES RESULTATS

A) *Effets isotopiques*

- Cétones cyclaniques

- Cas de la tertiobutyl-4-cyclohexanone

- Cas de la tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone

- Cétones aliphatiques

B) *Vitesse de décomposition des combinaisons bisulfitiques*



## Chapitre II : - REACTIONS DE FORMATION ET DE DECOMPOSITION DES COMBINAISONS BISULFITIQUES

-----

La formation ou la décomposition des composés d'addition des cétones ou aldéhydes avec l'ion sulfite, ont été peu étudiées du point de vue cinétique.

Les premiers travaux concernant ces composés portent essentiellement sur la détermination de leur structure. Un bon résumé des études antérieures à 1926 est donné par RASCHIG et PRAHL <sup>65</sup>. Par la suite, CAUGHLAN et TARTAR <sup>66</sup> puis SHRINER et LAND <sup>67</sup> ont établi avec certitude la structure de ces produits.

Les études thermodynamiques sont les plus nombreuses.

STEWART et DONNALLY <sup>68b</sup>, GUBAREVA <sup>69</sup>, SOUSA et MARGERUM <sup>70</sup> ont étudié l'équilibre de dissociation de la combinaison bisulfitique du benzaldéhyde. ARAI a mesuré les constantes d'équilibre des composés d'addition de benzaldéhydes substitués <sup>71a</sup>, <sup>71b</sup> et de trois cétones aliphatiques <sup>71c</sup>. Enfin SHINRA et ISHIKAWA ont déterminé les constantes d'équilibre de méthyl-alkylcétones <sup>72a</sup>, <sup>72b</sup> et d'aldéhydes aliphatiques <sup>72c</sup>.

Les études cinétiques sont rares. Nous pouvons citer STEWART et DONNALLY <sup>68a</sup>, <sup>68c</sup> qui ont mesuré la constante de vitesse de décomposition de la combinaison bisulfitique du benzaldehyde, en fonction du pH, ainsi que BLACKADDER et HINSHELWOOD, qui ont étudié les cinétiques de décomposition des produits d'addition de benzaldéhydes substitués <sup>73</sup>.



Aucune détermination précise de la vitesse d'addition de l'ion sulfite sur un composé carbonylé n'a été effectuée à notre connaissance. Ceci s'explique très bien : il est impossible de suivre directement la réaction d'addition parce qu'il est difficile d'avoir des solutions stables de sulfite. Au contraire, il est assez aisé d'obtenir la constante de vitesse de décomposition, mais les méthodes décrites pour mesurer les constantes d'équilibre sont très peu précises. Ainsi, le calcul de la constante de vitesse d'addition à partir de la constante de vitesse de décomposition et de la constante d'équilibre de dissociation ne donnait qu'une valeur approchée.

Notre premier travail a donc été de mettre au point une technique cinétique qui nous permette d'obtenir une précision de 1%, ou mieux, sur la constante de vitesse d'addition. Cette précision nous était indispensable pour la détermination d'effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium, faibles a priori, obtenus en substituant les hydrogènes en  $\alpha$  des composés carbonylés.

Nous avons utilisé une méthode volumétrique, exposée dans la partie expérimentale, qui nous a donné une bonne reproductibilité.

Avant de discuter de nos résultats expérimentaux, il convient d'une part, de préciser le mécanisme de la réaction et la structure de l'état de transition, d'autre part, de rechercher tous les facteurs susceptibles d'intervenir dans la valeur de l'effet isotopique.

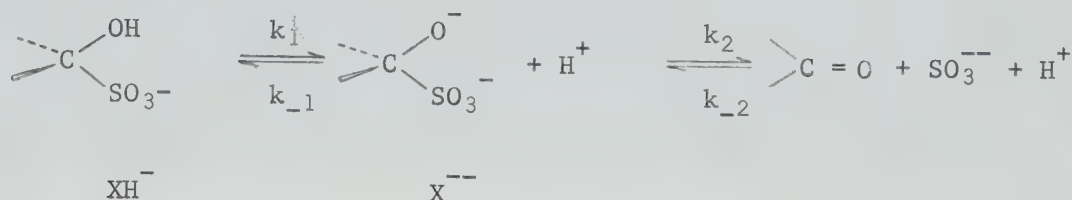
## I) - MECANISME DE LA REACTION - STRUCTURE DE L'ETAT DE TRANSITION

Les composés d'addition de métabisulfites alcalins et de cétones ou aldéhydes sont des  $\alpha$ -hydroxysulfonates et non des hydroxysulfites <sup>66</sup>, <sup>67</sup>. Le composé d'addition est ainsi le sel d'un acide fort





et on admet qu'il existe en solution sous forme d'un monoanion ( $\text{XH}^-$ ). Ce monoanion est lui-même un acide faible et par suite doit être en équilibre avec un dianion ( $\text{X}^{--}$ ). En même temps, il s'établit un équilibre entre le dianion, l'ion sulfite et le composé carbonylé, selon le schéma :



STEWART et DONNALLY ont montré <sup>68a</sup> qu'en milieu acide, la décomposition du produit d'addition en présence d'iode est du premier ordre par rapport au produit d'addition et indépendante de la concentration en iode. L'iode oxyde seulement le sulfite au fur et à mesure de sa formation et l'équilibre se déplace constamment vers la droite, tant qu'il y a un excès d'iode.

Pour chaque produit étudié, nous avons mesuré la vitesse de décomposition en dosant l'ion sulfite formé au cours du temps par une solution d'iode, de façon à supprimer la réaction inverse, et nous avons déterminé indépendamment la constante d'équilibre de dissociation. A partir des deux grandeurs mesurées nous avons calculé la constante de vitesse d'addition.

La loi de vitesse de la réaction s'obtient simplement en faisant l'hypothèse de l'état stationnaire, c'est-à-dire en supposant que la concentration en dianion demeure faible et constante.

[1] Vitesse de la réaction =  $k_2 [\text{X}^{--}]$  | C'est la vitesse de formation de  $\text{SO}_3^{--}$



hypothèse de l'état stationnaire :

$$[2] \quad - \frac{d [X^{--}]}{dt} = k_2 [X^{--}] + k_{-1} [X^{--}] [H^+] - k_2 [C=O] [SO_3^{--}] - k_1 [XH^-]$$

$$\text{avec} \quad - \frac{d [X^{--}]}{dt} = 0$$

Si on maintient toujours un excès d'iode :  $[SO_3^{--}] = 0$  d'où

$$k_1 [XH^-] = k_{-1} [X^{--}] [H^+] + k_2 [X^{--}] \quad \text{soit}$$

$$[3] \quad [X^{--}] = \frac{k_1 [XH^-]}{k_{-1} [H^+] + k_2}$$

D'après [1] et [3]

$$[4] \quad v = \frac{k_1 \cdot k_2}{k_{-1} [H^+] + k_2} [XH^-]$$

L'expérience <sup>68a</sup> montre que la vitesse de la réaction est proportionnelle à la concentration en  $[OH^-]$  dans les milieux acides (pH 3 à 7). Ceci indique que  $k_2 \ll k_{-1} [H^+]$ . Dans ce domaine de pH la loi de vitesse peut donc s'écrire :

$$v = \frac{k_1 \cdot k_2}{k_{-1} [H^+]} [XH^-]$$

En désignant par K la constante de prééquilibre,

$$K = \frac{[H^+] [X^{--}]}{[XH^-]} = \frac{k_1}{k_{-1}}$$



$$[5] \quad v = \frac{K}{[H^+]} \cdot k_2 \cdot [XH^-]$$

Toutes nos mesures ont été effectuées en milieu tamponné à pH = 4,000 de telle sorte que nous avons mesuré une constante de vitesse du premier ordre telle que :

$$k_d = \frac{K}{[H^+]} k_2$$

STEWART et DONNALLY <sup>68c</sup> montrent que dans le domaine de pH 3 - 9, l'ion bisulfite n'intervient pas dans la réaction d'addition. Nous avons donc choisi de travailler en milieu tamponné à pH = 4,000 pour être certain que l'étape cinétique correspond à l'addition de l'ion  $SO_3^{--}$  sur la cétone.

Pour discuter nos résultats il nous est nécessaire de faire des hypothèses sur la structure de l'état de transition.

Nous savons d'après la loi de vitesse que l'état de transition fait intervenir une molécule de cétone et un ion sulfite : il y a attaque nucléophile de l'atome de carbone du carbonyle par l'atome de soufre. La direction de cette attaque est voisine de la perpendiculaire au plan du carbonyle.

Deux raisons nous font penser que l'état de transition est proche de l'état initial :

- la discussion du premier chapitre nous a permis de dire qu'avec un gros nucléophile (c'est le cas de  $SO_3^{--}$ ) le maximum d'énergie se produit très tôt le long du chemin réactionnel. L'approche du nucléophile est sensible aux effets stériques lointains. C'est ainsi



que l'ion sulfite donne environ 90 % d'attaque, équatoriale, sur la *tertio-butyl-4-cyclohexanone* <sup>35</sup>.

- la détermination des constantes d'équilibre de dissociation montre que la réaction est exothermique. Le postulat de HAMMOND <sup>74</sup> indique que l'état de transition ressemble davantage à l'état le moins stable, donc pour cette réaction à l'état initial.

Ainsi dans l'état de transition, la structure de la cétone est peu modifiée et la liaison C-----S est au début de sa formation. Comme la longueur d'une liaison C — S est de 1,8 Å, on peut dire que dans l'état de transition l'ion sulfite sera à une distance bien supérieure du carbonyle. Dans ces conditions, il ne peut présenter d'interaction stérique avec l'environnement immédiat du groupe carbonyle, en particulier avec les hydrogènes en  $\alpha$ .

Donc deux principaux facteurs interviennent dans la réactivité des cétones vis-à-vis de l'ion sulfite : d'une part l'interaction à longue distance du groupe  $-\text{SO}_3^-$  dans l'état de transition, d'autre part la stabilisation de la cétone par hyperconjugaison, ainsi que nous l'avons définie dans notre première partie.

Etant donnée la structure de l'état de transition, il convient de remarquer que le caractère  $\text{sp}^2$  du carbone siège de la réaction y est encore nettement marqué, par suite, le facteur hyperconjugatif n'intervient que partiellement dans la réactivité.

## II) - FACTEURS INTERVENANT DANS LA VALEUR DES EFFETS ISOTOPIQUES

Pour interpréter la valeur des effets isotopiques observés, il est bon de rappeler les effets qui résultent de la substitution d'un hydrogène par un deutérium, et de rechercher une relation entre ces





effets et les facteurs qui conditionnent la réactivité.

Le remplacement d'un hydrogène par un deutérium entraîne une variation des effets stériques, inductifs et conjugatifs, par suite d'un raccourcissement de la liaison, d'une augmentation de sa polarité et d'une diminution de sa polarisabilité.

Examinons comment chacun de ces effets peut modifier la réactivité d'une cétone vis-à-vis de l'ion sulfite, à la lumière de nos hypothèses de travail.

#### A) EFFETS STERIQUES

L'étude des effets isotopiques dans les réactions de réduction par  $\text{BH}_4\text{Na}^2$  a montré qu'il pouvait y avoir deux origines possibles à une contribution stérique à l'effet isotopique.

D'abord l'encombrement moindre d'un deutérium  $^{75}$  peut faciliter l'approche du nucléophile. Mais, par contre, le raccourcissement de la liaison C - C adjacente  $^{75}$  rend le système plus compact et doit augmenter l'empêchement à la libre rotation.

D'après ce que nous avons dit sur la structure de l'état de transition, il est probable qu'aucun de ces deux effets ne modifie la constante de vitesse d'addition. En effet, quand le maximum d'énergie est atteint au cours du processus réactionnel, l'atome de soufre de  $\text{SO}_3^{--}$  est suffisamment éloigné du carbonyle pour que son approche soit insensible à la variation d'encombrement stérique résultant de la substitution isotopique des hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle.

En ce qui concerne le produit d'addition, on pourrait penser qu'il existe une différence de stabilité entre produit hydrogéné et produit deutérié à cause de la modification de la barrière de rotation, nor-



malement plus grande pour le produit deutérié. Un tel effet, s'il intervenait seul, devrait conduire à  $k_d^H / k_d^D < 1$ . A notre avis, cet effet est certainement très faible. La liaison C - S est très longue (1,8 Å) ; les interactions de non liaison du soufre avec les hydrogènes en  $\alpha$  doivent être assez réduites et ne sont pas très affectées par les petites modifications géométriques que provoque la deutération. Un tel effet ne pourra intervenir que si la géométrie du produit d'addition lui est favorable.

### B) EFFETS INDUCTIFS

La liaison C - D est plus polaire que la liaison C - H. Cette variation de polarité peut intervenir a priori de deux façons différentes : soit dans le prééquilibre rapide, soit dans l'étape lente.

La substitution isotopique pourrait par augmentation de l'effet inductif, rendre plus difficile l'ionisation de la liaison O - H de l'hydroxysulfonate, donc diminuer la constante de prééquilibre K définie plus haut :  $K^D < K^H$ .

Comme la constante de vitesse de décomposition expérimentale est  $k_d = \frac{K}{[H^+]} k_2$  un tel effet inductif pourrait intervenir dans

l'effet isotopique observé sur  $k_d$ . S'il intervenait seul, cet effet conduirait à  $k_d^H / k_d^D > 1$ . Il faut remarquer cependant que ce facteur purement inductif doit être très faible (effet isotopique  $\gamma$ ) et identique pour toutes les cétones possédant le même nombre d'hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle.

On pourrait aussi penser que la substitution isotopique intervient, par son effet inductif, dans l'étape lente de la réaction soit sur la constante  $k_2$  soit sur la constante  $k_{-2}$ . Une contribution inductive à l'effet isotopique est certainement faible et de toute façon constante pour toutes les cétones.



### C) EFFETS HYPERCONJUGATIFS

Nous avons indiqué comment les composés carbonylés sont stabilisés par hyperconjugaison. La liaison C - D étant moins polarisable que la liaison C - H, on peut prévoir que la stabilisation par hyperconjugaison sera moins importante pour la cétone deutériée. Montrons comment un tel effet peut intervenir.

Pour la réaction de décomposition, le phénomène hyperconjugatif n'existe pas dans l'état initial pour lequel le carbone est  $sp^3$ . Par contre, il apparait dans l'état de transition qui possède un carbone au caractère  $sp^2$  déjà bien marqué.

L'état de transtion du produit deutérié sera donc moins stabilisé par hyperconjugaison. Ceci va conduire à  $k_d^H / k_d^D > 1$ .

Pour la réaction d'addition cette différence de stabilisation par hyperconjugaison existe à la fois dans l'état initial, la cétone et dans l'état de transition. Cependant, le caractère  $sp^2$  du carbone étant plus grand dans la cétone que dans l'état de transition, on doit s'attendre à ce que la différence de stabilité soit plus importante dans l'état initial que dans l'état de transition. Cet effet seul doit donner  $k_f^H / k_f^D < 1$ . (pour une meilleure compréhension, nous désignerons désormais par  $k_f$  la constante de vitesse de formation du produit d'addition.  $k_f$  n'est autre que  $k_{-2}$  défini plus haut).

Examinons de plus près comment peut varier la différence de stabilisation par hyperconjugaison quand on passe de l'état initial à l'état de transition.



Si l'on suppose que l'état de transition se trouve pour toutes les cétones au même endroit du chemin réactionnel, ou en d'autres termes, si l'on admet que dans l'état de transition le pourcentage de caractère  $sp^2$  du carbone central est le même pour tous les composés, on peut dire que la stabilisation par hyperconjugaison aura diminué dans un même rapport pour tous les produits. Dans ce cas, l'effet isotopique observé sera directement lié à l'importance de l'hyperconjugaison existant dans l'état initial. Plus l'hyperconjugaison est développée dans la cétone, plus grande sera la différence de stabilité de cette cétone avec son homologue  $\alpha$ -deutérié, donc plus importante sera en valeur absolue la variation de cette différence entre état initial et état de transition et par suite plus élevé sera l'effet isotopique observé.

Si l'on suppose que l'état de transition peut se déplacer d'une cétone à l'autre, l'effet isotopique dépendra en outre de la variation du pourcentage de caractère  $sp^2$  du carbone central.

Le déplacement de l'état de transition peut être dû à une plus ou moins grande facilité d'approche du nucléophile, donc à une modification des effets stériques lointains. A notre avis, d'après nos résultats, même pour une cétone ne présentant pas de gêne stérique à longue distance, l'état de transition est plus près de la cétone que du produit d'addition. En général, il aura une structure assez voisine de la cétone, et très semblable s'il y a des effets stériques lointains importants.

De toute façon, que l'état de transition se déplace ou non d'une cétone à l'autre, l'effet isotopique observé sur la réaction d'addition doit s'exprimer en termes hyperconjugatifs.

Or, les travaux de SHINER et de ses collaborateurs,<sup>76</sup> à <sup>78</sup>





ont montré que l'hyperconjugaison d'une liaison C - H avec une orbitale p ou  $\pi$  dépend de son orientation. Elle est maximum lorsqu'il y a parallélisme des axes des orbitales.

Il s'ensuit que l'effet isotopique pour la réaction d'addition doit présenter une nette dépendance conformationnelle.

Résumons notre discussion sur les origines possibles des effets isotopiques.

- Réaction de décomposition : la petite modification des barrières de rotation par deutération dans l'état initial conduirait à elle seule à  $k_d^H / k_d^D < 1$ . La déstabilisation du produit deutérié par hyperconjugaison dans l'état de transition donnerait à elle seule  $k_d^H / k_d^D > 1$ .

Ce deuxième terme est sûrement le plus important si bien qu'au total on doit observer un effet isotopique direct.

- Réaction d'addition : l'effet isotopique observé est lié à la stabilisation par hyperconjugaison de la cétone. Il doit être inverse,  $k_f^H / k_f^D < 1$ .

Les résultats de cette discussion qui nous serviront de base dans l'interprétation de nos données cinétiques peuvent être représentés par la figure 1.



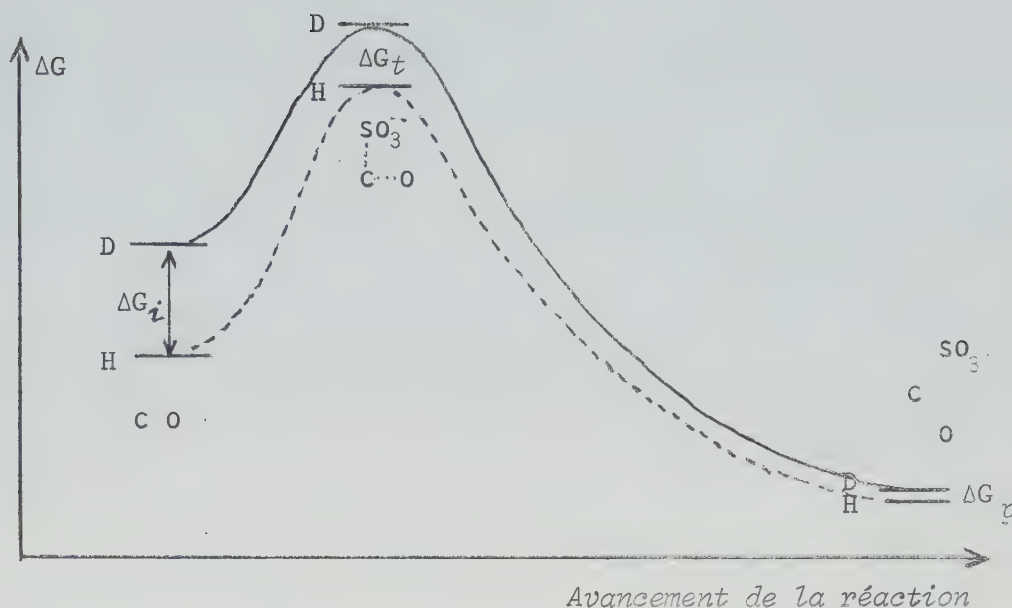


Figure 1.

- $\Delta G_i$  est d'autant plus grand que la géométrie de la cétone se prête à une meilleure stabilisation par hyperconjugaison.
- $\Delta G_t$  augmente avec  $\Delta G_i$  d'une part et avec le pourcentage de caractère  $sp^2$  dans l'état de transition d'autre part.
- $\Delta G_p$  généralement petit, augmente si les liaisons C - S ou C - O dans le produit d'addition, sont éclipsées avec des liaisons C - H (ou C - D)

Les effets isotopiques sont reliés à ces différences d'énergie par les relations suivantes :

$$\text{Log} (k_f^H / k_f^D) = - \frac{1}{RT} (\Delta G_i - \Delta G_t)$$

et 
$$\text{Log} (k_d^H / k_d^D) = - \frac{1}{RT} (\Delta G_p - \Delta G_t)$$

Ces bases étant posées nous allons examiner tour à tour nos résultats expérimentaux concernant la réaction d'addition et ceux concernant la réaction de décomposition.



TABLEAU I

| Cétones                                                                      | $k_d \cdot 10^4$<br>$s^{-1}$ | $K \cdot 10^4$<br>$M^{-1}$ | $k_f$<br>$M^{-1} \cdot s^{-1}$ | $(k^H/k^D)_d$     | $K^H/K^D$         | $(k^H/k^D)_f$     | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_d$<br>cal. | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_f$<br>cal. |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| $\text{Me}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$     | 12,9                         | 45,5                       | 0,284                          | 1,18 <sub>1</sub> | 1,29 <sub>5</sub> | 0,91 <sub>3</sub> | -16                                             | 9                                               |
| $\text{Et}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$     | 24,4                         | 197                        | 0,124                          | 1,15 <sub>2</sub> | 1,26 <sub>8</sub> | 0,90 <sub>8</sub> | -17                                             | 11                                              |
| $\text{n-Pr}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$   | 29,2                         | 333                        | 0,0879                         | 1,15 <sub>4</sub> | 1,33 <sub>5</sub> | 0,86 <sub>4</sub> | -17                                             | 16                                              |
| $\text{Et}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Et}$     | 72,4                         | 1960                       | 0,0369                         | 1,14 <sub>0</sub> | 1,31 <sub>0</sub> | 0,87 <sub>3</sub> | -20                                             | 20                                              |
| $\text{i-Pr}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$   | 125                          | 3340                       | 0,0370                         |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
| $\text{n-Bu}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$   | 29,4                         | 340                        | 0,0865                         |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
| $\text{n-Pent}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$ | 26,6                         | 351                        | 0,0759                         |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
| $\text{n-Hex}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$  | 26,8                         | 369                        | 0,0726                         |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
| $\text{n-Hept}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$ | 25,5                         | 368                        | 0,0693                         |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
| $\text{Ø-CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Me}$ | 33,9                         | 1440                       | 0,230                          | 1,11 <sub>3</sub> | 1,26 <sub>5</sub> | 0,88 <sub>1</sub> | -                                               | 14                                              |

Toutes les mesures ont été effectuées à 25,0° C dans un tampon acide acétique / acétate de sodium à pH = 4,000. La précision obtenue sur les valeurs de  $k_d$  est meilleure que 0,5 % et sur  $K$  meilleure que 1 %. La précision sur la valeur du rapport  $k^H/k^D$  est généralement meilleure que 1 %.  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)$  représente la variation d'énergie libre divisée par le nombre d'hydrogènes en  $\alpha$  de la cétone, et exprimée en calories. L'erreur sur  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)$  est généralement inférieure à 1,5 calorie.



TABLEAU I

(Suite)

| Cétones                                                                             | $k_d \cdot 10^4$<br>$s^{-1}$ | $K \cdot 10^4$<br>$M^{-1}$ | $k_f$<br>$M^{-1} \cdot s^{-1}$ | $(k^H/k^D)_d$     | $K^H/K^D$         | $(k^H/k^D)_f$     | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_d$<br>cal. | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_f$<br>cal. |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|    | 12,5                         | 13,2                       | 0,945                          |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
|    | 3,35                         | 73,5                       | 0,0456                         | 1,19 <sub>2</sub> | 1,48 <sub>0</sub> | 0,80 <sub>8</sub> | -26                                             | 33                                              |
|    | 4,33                         | 6,21                       | 0,697                          | 1,10 <sub>2</sub> | 1,20 <sub>0</sub> | 0,91 <sub>8</sub> | -15                                             | 13                                              |
|    | 46,9                         | 805                        | 0,0583                         | 1,09 <sub>6</sub> | 1,23 <sub>5</sub> | 0,88 <sub>7</sub> | -14                                             | 17                                              |
|   | 148                          |                            |                                |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
|  | 19,7                         |                            |                                | 1,08 <sub>5</sub> |                   |                   | -24                                             |                                                 |
|  | 3,01                         | 6,65                       | 0,453                          |                   |                   |                   |                                                 |                                                 |
|  | 3,08                         | 4,27                       | 0,721                          | 1,11 <sub>1</sub> |                   |                   | -16                                             |                                                 |
|  | 57,6                         |                            |                                | 1,14 <sub>0</sub> |                   |                   | -23                                             |                                                 |
|  | 2,45                         |                            |                                | 1,04 <sub>8</sub> |                   |                   | -7                                              |                                                 |
|  | 26                           |                            |                                | 1,14              |                   |                   | -23                                             |                                                 |

Pour un produit trop dissocié à l'équilibre, la précision sur  $K$  n'est pas suffisante pour permettre une détermination correcte de l'effet isotopique. Ceci explique l'absence de certaines valeurs dans le tableau.





Notre travail a consisté à mesurer la réactivité de deux séries de composés : d'une part une série de cétones aliphatiques pour essayer de mettre en évidence l'influence de l'allongement de la chaîne carbonée, d'autre part une série de cétones cyclaniques choisies sur des critères conformationnels.

Dans chaque série nous avons mesuré un nombre important d'effets isotopiques sur la réaction d'addition et sur la réaction de décomposition.

Pour chacune de ces réactions nous discuterons d'abord la valeur des effets isotopiques et d'après les résultats obtenus nous donnerons une interprétation des constantes de vitesse observées. Dans le tableau I nous avons rassemblé l'ensemble de nos résultats. Au cours de notre discussion, pour faciliter la lecture, nous tirerons successivement les parties concernées de ce tableau général.

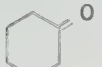
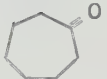
### III) - REACTION D'ADDITION : DISCUSSION DES RESULTATS

#### A) EFFETS ISOTOPIQUES

D'après nos hypothèses de travail, l'effet isotopique sur la réaction d'addition doit être inverse et fortement dépendant de la conformation stable de la cétone. Reprenons dans le tableau II les résultats dont nous allons parler. Dans ce tableau  $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_f$  représente la variation d'énergie libre rapportée à un hydrogène, exprimée en calories.



Tableau II

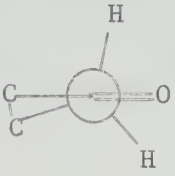
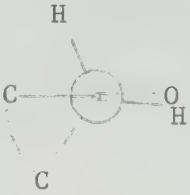
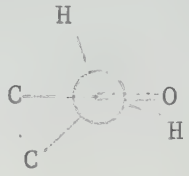
| Cétones                                                                            | $k_f^H / k_f^D$   | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_f$ cal |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|
| $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3$                                            | 0,91 <sub>3</sub> | 9                                           |
| $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$                              | 0,90 <sub>8</sub> | 11                                          |
| $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$                | 0,86 <sub>4</sub> | 16                                          |
| $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$                | 0,87 <sub>3</sub> | 20                                          |
| $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$                     | 0,88 <sub>1</sub> | 14                                          |
|   | 0,80 <sub>8</sub> | 33                                          |
|   | 0,91 <sub>8</sub> | 13                                          |
|  | 0,88 <sub>7</sub> | 17                                          |

La lecture de ce tableau permet de constater que dans tous les cas l'effet isotopique observé est tel que  $k_f^H / k_f^D < 1$ . Cette remarque confirme pleinement notre idée sur la stabilisation des cétones par hyperconjugaison et sur la prépondérance de la variation de ce facteur.

Pour faire une étude comparative nous devons d'abord rappeler quelles sont les conformations stables des cétones, en précisant la valeur des angles faits par les liaisons C - H en  $\alpha$  avec le carbonyle. Les trois cétones cyclaniques présentent les caractéristiques géométriques rassemblées dans le tableau III <sup>79, 80</sup> :



Tableau III

| Angles dièdres<br>de la confor-<br>mation stable |  |  |  |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | demi-chaise                                                                       | chaise                                                                            | chaise croisée                                                                      |
| C-C/C-H <sub>ax.</sub>                           | 78°                                                                               | 113°                                                                              | 100°                                                                                |
| C-C/C-H <sub>eq.</sub>                           | 48°                                                                               | 4,5°                                                                              | 17°                                                                                 |
| Disposition<br>géométrique                       |  |  |  |

D'autre part, nous avons vu que la conformation stable des cétones aliphatiques est celle qui favorise le plus l'hyperconjugaison des liaisons C - H en  $\alpha$  avec le carbonyle. On sait que le recouvrement orbital <sup>81</sup> varie comme le carré du cosinus de l'angle des axes des deux orbitales (ici l'angle de la liaison C - H avec la perpendiculaire au plan du carbonyle).

D'après les conformations stables on peut prévoir que l'hyperconjugaison doit diminuer dans l'ordre cyclopentanone >> cycloheptanone > cyclohexanone, c'est bien ce que l'on observe par les valeurs de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  qui sont respectivement égales à 33, 17 et 13 calories.

Dans le cas des cétones aliphatiques, on constate que l'effet isotopique par deutérium augmente dans l'ordre acétone, méthyléthylcétone, méthylbenzylcétone, méthyl-n-propylcétone et diéthylcétone.



Pour la série  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$  et  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_3$ , on observe pour  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  les valeurs 9, 11 et 20 calories.

Les hydrogènes d'un méthylène paraissent être plus aptes à s'hyperconjuguer que les hydrogènes d'un méthyle. Cette constatation a aussi été faite par GENESTE et LAMATY dans la réaction de réduction des cétones par  $\text{BH}_4\text{Na}$  <sup>2</sup>, <sup>82</sup> et par SHINER et ses collaborateurs dans la réaction d'hydrolyse d'acétals <sup>83</sup> et dans la réaction de solvolysse d'halogénures tertiaires <sup>84</sup>, <sup>85</sup>.

GENESTE a proposé l'explication suivante <sup>2</sup> : la barrière de rotation est plus élevée pour la diéthylcétone, la molécule passe davantage de temps dans sa conformation la plus stable, ce qui favorise l'hyperconjugaison. Cette explication nous paraît raisonnable. Nous pensons qu'il pourrait peut-être se superposer un autre facteur, à savoir qu'une liaison C - H d'un méthylène est probablement plus polarisable qu'une liaison C - H d'un méthyle.

Lors de la discussion de la réaction de décomposition nous examinerons de plus près les effets isotopiques observés pour la méthyl-n-propylcétone et la méthylbenzylcétone.

Une autre remarque concerne la comparaison des effets isotopiques de l'acétone et de la cyclohexanone.

D'après les conformations stables de ces deux cétones (fig. 2), il devrait y avoir une meilleure stabilisation de l'acétone qui présente quatre liaisons C-H faisant un angle de  $30^\circ$  avec la perpendiculaire au plan du carbonyle tandis que la cyclohexanone n'en présente que deux faisant un angle de  $23^\circ$  (les liaisons C - H<sub>eq</sub> font un angle très faible,  $4,5^\circ$ , leur participation à l'hyperconjugaison est quasiment nulle).





Figure 2.



acétone



cyclohexanone

Donc, en première approximation, et toutes choses étant égales par ailleurs, l'effet isotopique observé pour l'acétone devrait être presque égal au carré de celui observé pour la cyclohexanone.

$$\text{Or on trouve } (k_f^H / k_f^D)_{\text{acétone}} = 0,913$$

$$(k_f^H / k_f^D)_{\text{cyclohexanone}} = 0,918$$

On n'obtient donc pas la différence escomptée, mais ce résultat est bien en accord avec celui trouvé par GENESTE dans la réduction par  $\text{BH}_4\text{Na}^2$  et qu'il a interprété en supposant une plus grande mobilité de l'acétone par rapport à la cyclohexanone. L'acétone passe moins de temps dans sa forme ~~anticonjugative~~ favorable à l'hyperconjugaison. Ainsi l'acétone n'est pas aussi stabilisée par hyperconjugaison que le laisse penser le seul examen de sa conformation stable.

Une dernière remarque concerne la différence des effets isotopiques observés soit avec l'ion borohydrure, soit avec l'ion sulfite.

L'état de transition étant près des produits dans le premier cas et près de la cétone dans le second, la variation du terme hyperconjugatif est plus grande avec l'ion borohydrure et par suite, si ce facteur intervenait seul, l'effet isotopique inverse observé devrait être plus important qu'avec l'ion sulfite.

Cependant, pour la réaction d'addition de l'ion borohydrure, le carbone est nettement  $\text{sp}^3$  dans l'état de transition et ainsi qu'il a été montré <sup>2</sup>, il intervient un effet stérique de torsion qui seul



conduirait à un effet isotopique direct.

La superposition des deux effets tend donc à diminuer l'effet isotopique inverse que l'on pouvait prévoir sur de seules bases hyperconjugatives. Cette diminution sera d'autant plus grande que les interactions de torsion seront plus prononcées, et elle justifie les différences observées (tableau IV).

Tableau IV

| Cétones        | $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_{\text{BH}_4^-}$ | $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_{\text{SO}_3^{--}}$ |
|----------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Acétone        | 3,6                                             | 9                                                  |
| Diéthylcétone  | 12                                              | 20                                                 |
| Cyclopentanone | 6,5                                             | 33                                                 |
| Cyclohexanone  | 17,5                                            | 13                                                 |
| Cycloheptanone | 13                                              | 17                                                 |

Les deux cas extrêmes sont représentés par la cyclohexanone et la cyclopentanone. Pour la première cétone les interactions de torsion sont faibles dans le produit d'addition; il est donc normal de trouver  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_{\text{BH}_4^-} > (\Delta\Delta G^\ddagger / n)_{\text{SO}_3^{--}}$ , la différence est due surtout à la variation du terme hyperconjugatif.

L'écart inverse et important observé dans le cas de la cyclopentanone est dû à une plus grande participation de l'effet isotopique stérique : les interactions de non liaison sont très importantes dans l'état de transition (liaisons éclipsées), plus importantes que pour les



autres cétones, si bien que la diminution de  $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{BH}_4^-}$  par rapport à  $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{\text{SO}_3^{--}}$  est comparativement plus grande pour la cyclopentanone.

En conclusion de ce paragraphe, nous pouvons dire que les effets isotopiques observés dans la réaction d'addition de l'ion  $\text{SO}_3^{--}$ , peuvent s'interpréter simplement sur une base de stabilisation des cétones par hyperconjugaison.

Nos résultats sont en parfait accord avec ceux observés par GENESTE, bien que le chemin réactionnel soit nettement différent. C'est d'ailleurs là un argument favorable à nos interprétations.

#### B) REACTIVITE DES CETONES VIS A VIS DE L'ION SULFITE

La discussion des effets isotopiques nous a permis de confirmer nos hypothèses sur l'état de transition de la réaction d'addition de  $\text{SO}_3^{--}$  avec les cétones, et sur la stabilisation de celle-ci par hyperconjugaison. Ceci doit nous permettre de discuter de la réactivité.

Résumons dans un tableau les résultats trouvés pour les constantes de vitesse de la réaction d'addition (tableau V).

La comparaison de ces constantes de vitesse doit se faire en considérant, d'après ce que nous avons dit, les deux facteurs principaux suivants :

- la réaction est sensible aux effets stériques lointains. C'est à dire que l'approche du nucléophile sera surtout gênée par des groupes voisins de la perpendiculaire au plan du carbonyle, mais situés loin du centre réactionnel. L'état de transition est proche de la cétone.



Tableau V

| Cétones                                                                           | $k_f$ l.mol. <sup>-1</sup> s. <sup>-1</sup> | Cétones                  | $k_f$ l.mol. <sup>-1</sup> s. <sup>-1</sup> | Cétones      | $k_f$ l.mol. <sup>-1</sup> s. <sup>-1</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|
|  | 0,945                                       | Me-CO-Me                 | 0,284                                       | nPr-CO-Me    | 0,0879                                      |
|  | 0,0456                                      | Et-CO-Me                 | 0,124                                       | nBu-CO-Me    | 0,0865                                      |
|  | 0,697                                       | iPr-CO-Me                | 0,0370                                      | n-Pent-CO-Me | 0,0759                                      |
|  | 0,0583                                      | Et-CO-Et                 | 0,0369                                      | n-Hex-CO-Me  | 0,0726                                      |
|  | 0,453                                       | Ø-CH <sub>2</sub> -CO-Me | 0,230                                       | n-Hept-CO-Me | 0,0693                                      |
|  | 0,721                                       |                          |                                             |              |                                             |

- l'état initial est stabilisé par hyperconjugaison. La valeur des effets isotopiques montre que cette stabilisation dépend de l'orientation des liaisons C - H en  $\alpha$ , mais elle ne permet pas de mesurer la valeur absolue de ce facteur. Elle donne seulement la différence de stabilisation par hyperconjugaison d'une liaison C - H ou C - D.

Si l'on suppose que les polarisabilités de ces liaisons diffèrent de 1 % par exemple, cela entraînerait que la stabilisation par hyperconjugaison correspondrait à une énergie  $\Delta G = 100 \Delta\Delta G^\ddagger$ . Soit pour la cyclopentanone à 13 kcal/mole.

A notre avis ce facteur hyperconjugatif, pratiquement ignoré jusqu'à présent, a une influence très grande sur la réactivité. En l'absence d'effet stérique à courte distance - c'est le cas de la





réaction d'addition de  $\text{SO}_3^{--}$  - et s'il n'intervient pas d'effet stérique à longue distance, le seul facteur hyperconjugatif doit permettre, en première approximation d'expliquer les différences de réactivité observées.

#### - a) Cétones cyclaniques

Ces bases étant posées, examinons d'abord la réactivité des cyclanones. Les résultats obtenus montrent que les cycles en  $\text{C}_4$  et  $\text{C}_6$  sont plus réactifs que les cycles en  $\text{C}_5$  et  $\text{C}_7$ , ce qui a déjà été observé dans les réactions similaires.

- La réactivité élevée de la cyclobutanone a déjà été observée par BROWN et ICHIKAWA <sup>3</sup> dans la réaction de réduction par  $\text{BH}_4^-$ . Cette cyclanone se distingue de ses homologues supérieurs par une tension de cycle très grande. Cette tension est nettement plus faible pour la cyclopentanone, pratiquement nulle pour la cyclohexanone et la cycloheptanone.

Les quatre liaisons C - H en  $\alpha$  de la cyclobutanone <sup>86</sup> font un angle de  $56^\circ$  avec le plan du carbonyle. On peut donc penser que la stabilisation par hyperconjugaison pour cette cétone est semblable à celle de la cyclopentanone. D'autre part, les effets stériques à longue distance ne sont pas plus importants dans l'un ou l'autre des deux modèles.

Le seul facteur permettant d'expliquer la forte réactivité de la cyclobutanone par rapport à la cyclopentanone est donc à notre avis le relâchement de tension angulaire entre l'état initial  $\text{sp}^2$  et l'état de transition. Plus le caractère  $\text{sp}^3$  de l'état de transition sera marqué plus la différence de réactivité sera notable. Ainsi, tandis que nous avons trouvé  $(k_{\text{C}_4} / k_{\text{C}_5})_{\text{SO}_3^{--}} = 20$ , BROWN et ICHIKAWA <sup>3</sup> ont obtenu

$$(k_{\text{C}_4} / k_{\text{C}_5})_{\text{BH}_4^-} = 38.$$



- La différence de réactivité des cycles à cinq ou six éléments est un phénomène bien connu qui a été interprété par l'intervention d'interactions de torsion lors du passage du carbone  $sp^2$  ou carbone  $sp^3$ , favorables pour le cycle en  $C_6$  et défavorable pour le cycle en  $C_5$ . Cette explication, valable lorsque le caractère  $sp^3$  du carbone est bien marqué dans l'état de transition, ne peut en aucun cas rendre compte de la différence de réactivité dans la réaction d'addition de  $SO_3^{--}$  pour laquelle l'état de transition a, au contraire, conservé un caractère  $sp^2$  bien marqué. La différence d'hyperconjugaison par contre, permet d'expliquer la réactivité plus élevée de la cyclopentanone comparée à celle de la cyclohexanone vis-à-vis de l'ion sulfite.

La différence de réactivité doit augmenter lorsque l'état de transition se déplace vers les produits : la différence de stabilisation par hyperconjugaison se fait mieux sentir et il peut s'ajouter des effets stériques de torsion qui augmentent encore l'écart entre les constantes de vitesse.

Ainsi  $(k_{C_6} / k_{C_5})_{SO_3^{--}} = 15$  alors que  $(k_{C_6} / k_{C_5})_{BH_4^-} = 46$ . Enfin, si nous comparons la cyclohexanone et la cycloheptanone on observe encore une différence de réactivité en faveur du cycle en  $C_6$ , différence qui augmente pour la réaction d'addition de  $BH_4^-$  :

$$(k_{C_6} / k_{C_7})_{SO_3^{--}} = 12 \text{ et } (k_{C_6} / k_{C_7})_{BH_4^-} = 158$$

Cette différence de réactivité et son évolution avec le nucléophile ont la même origine hyperconjugative et stérique que la différence observée entre  $C_5$  et  $C_6$ .

Dans le cas de la cycloheptanone, lorsque l'état de transition a un caractère  $sp^3$  bien marqué, en plus des effets stériques de



torsion, il doit intervenir des interactions diaxiales 1-3 ou 1-5, sûrement plus importantes qu'avec la cyclohexanone. La variation du rapport  $k_{C_6} / k_{C_7}$  en fonction du déplacement de l'état de transition est ainsi d'autant plus importante.

#### - b) Cétones aliphatiques

Examinons maintenant la réactivité des cétones aliphatiques.

- Auparavant il nous paraît intéressant de comparer la réactivité de l'acétone à celle de la cyclohexanone. Ces deux composés sont stabilisés à peu près de la même façon par hyperconjugaison ainsi qu'en témoignent les valeurs des effets isotopiques que nous avons mesurés :  $(k_f^H / k_f^D)_{C_6} = 0,918$  et  $(k_f^H / k_f^D)_{\text{acétone}} = 0,913$

On peut donc prévoir que ces deux cétones ont des réactivités semblables. Effectivement on trouve  $k_{C_5} / k_{\text{Acétone}} = 2,5$

La réactivité est voisine, mais la différence observée, largement en dehors des erreurs de mesure, est sûrement significative, d'autant plus que la valeur de ce rapport dépend du nucléophile : il est égal à 20 pour la réaction d'addition de  $BH_4^-$  <sup>2</sup>.

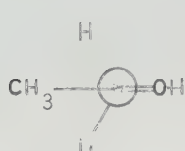
La réactivité anormalement faible de l'acétone a déjà été soulignée par certains auteurs <sup>52, 53, 87</sup>. Cette observation est due à la manifestation d'un phénomène mal connu. Peut-être s'agirait-il d'un facteur entropique difficile à préciser ? Le fait est que, dans l'état initial, les groupes méthyles de l'acétone tournent très librement alors que dans le produit d'addition la rotation est empêchée : ceci correspond ainsi à la perte d'un degré de liberté ; ce n'est pas le cas avec une cétone pour laquelle la libre rotation n'existe pas dans l'état initial, la cyclohexanone par exemple.



- On peut remarquer que la réaction est sensible à l'encombrement stérique puisqu'il y a une diminution de réactivité chaque fois que l'on substitue un hydrogène en  $\alpha$  par un groupe  $-CH_3$

| Cétones    | $k_f$  |
|------------|--------|
| Me-CO-Me   | 0,284  |
| Me-CO-Et   | 0,124  |
| Me-CO-i-Pr | 0,0370 |

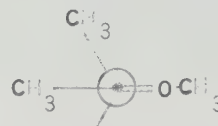
La première substitution entraîne une diminution moindre que la deuxième. Ceci paraît justifié si l'on examine les conformations stables de ces trois cétones (fig. 3).



acétone



méthyléthylcétone



méthylisopropylcétone

Dans la conformation stable de la méthyléthylcétone, la direction d'attaque est aussi dégagée que dans le cas de l'acétone. Cependant, la méthyléthylcétone possède deux autres conformères, moins peuplés, qui gênent l'approche du nucléophile. D'où en moyenne une diminution de la réactivité.

Pour la méthylisopropylcétone, il y a toujours au moins un groupe  $-CH_3$  faisant un angle de  $60^\circ$  avec le plan du carbonyle. Un côté d'attaque est fortement encombré ce qui entraîne une diminution de la réactivité importante. Nous pouvons même ajouter que l'attaque du côté du méthyle est peu probable, puisque dans le cas de la méthyl-*t*-butylcétone qui présente un méthyle de chaque côté du plan du carbonyle,





il ne nous a pas été possible de préparer la combinaison bisulfitique.

Il est curieux de constater que la diéthylcétone a la même réactivité que la méthylisopropylcétone. Il apparaît que la substitution d'un hydrogène en  $\alpha$  du carbonyle de la méthyléthylcétone par un méthyle, entraîne la même diminution de réactivité, que l'hydrogène substitué soit sur le groupe  $-CH_2-$  ou sur le groupe  $-CH_3$ .

Un résultat intéressant concerne l'effet d'allongement d'une chaîne. La réactivité diminue beaucoup pour les trois premiers termes de la série : Me-CO-Me (0,284), Me-CO-Et (0,124), Me-CO-nPr (0,0879) puis se stabilise régulièrement quand on allonge la chaîne. GENESTE, LAMATY et VIDAL <sup>53</sup> ont observé le même phénomène dans la réaction d'addition de  $BH_4^-$ , et l'ont expliqué en faisant intervenir une forme pseudo-cyclique lorsque la chaîne latérale possède plus de trois carbones. Nos résultats confirment leur point de vue. D'ailleurs l'étude des effets isotopiques sur la réaction de décomposition nous apportera des renseignements complémentaires sur ce point.

#### IV) - REACTION DE DECOMPOSITION : DISCUSSION DES RESULTATS

##### A) EFFETS ISOTOPIQUES

Rappelons ici les résultats de notre discussion sur les origines possibles des effets isotopiques (voir schéma p 41). Dans la réaction de décomposition nous avons conclu que pour le produit initial (ici le produit d'addition) la substitution isotopique peut entraîner une légère déstabilisation du produit deutérié, due à une élévation de la barrière de rotation, d'où  $k_d^H / k_d^D < 1$  si cet effet intervenait seul. Dans l'état de transition, proche des produits de la réaction (ici la cétone) la stabilisation par hyperconjugaison est en faveur du produit hydrogéné. Ce facteur, s'il intervenait seul, condui-



rait à  $k_d^H / k_d^D > 1$

Nos résultats concernant les effets isotopiques sur la décomposition sont rassemblés dans le tableau VI

Tableau VI

| Cétones                                                                             | $k_d^H / k_d^D$   | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_d$ cal. |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|
| $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$                                                        | 1,18 <sub>1</sub> | - 16                                         |
| $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_3$                                            | 1,15 <sub>2</sub> | - 17                                         |
| $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$                                | 1,15 <sub>4</sub> | - 17                                         |
| $\text{Et-CO-Et}$                                                                   | 1,14 <sub>0</sub> | - 20                                         |
| $\phi\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$                                                   | 1,11 <sub>3</sub> | —                                            |
|  | 1,19 <sub>2</sub> | - 26                                         |
|  | 1,10 <sub>2</sub> | - 15                                         |
|  | 1,09 <sub>6</sub> | - 14                                         |
|  | 1,08 <sub>5</sub> | - 24                                         |
|  | 1,11 <sub>1</sub> | - 16                                         |
|  | 1,14 <sub>0</sub> | - 23                                         |
|  | 1,04 <sub>8</sub> | - 7                                          |
|  | 1,14              | - 23                                         |



La lecture de ce tableau fait apparaître que l'effet isotopique observé est toujours direct :  $k_d^H / k_d^D > 1$ . Ce résultat confirme le rôle prépondérant joué par le facteur hyperconjugatif. Les différences des interactions de non liaison entre produit deutérié et hydrogéné dans l'état initial interviennent peu dans l'état de transition et ne peuvent expliquer que de petites variations de l'effet isotopique ainsi que nous le verrons au cours de la discussion.

#### - a) Cétones Cyclaniques

Etudions d'abord le cas des cétones cyclaniques.

Si nous faisons intervenir seulement la stabilisation de l'état de transition par hyperconjugaison, d'après les conformations stables que nous avons indiquées (p 45) l'effet isotopique observé devrait diminuer dans l'ordre :

Norcamphre > Cyclopentanone >> cycloheptanone > cyclohexanone

L'expérience donne  $\Delta\Delta G^\ddagger/n = -24, -26, -14, -15$ .

On distingue bien deux groupes, norcamphre et cyclopentanone dont l'effet isotopique est élevé, et cyclohexanone et cycloheptanone dont l'effet isotopique est plus faible.

Cependant, à l'intérieur de chaque groupe on observe une inversion. Bien que les écarts observés soient à la limite des erreurs de mesure, l'ordre nous paraît significatif. On peut en rendre compte ainsi :

- dans le produit d'addition du norcamphre, système rigide, les liaisons sont éclipsées, il intervient donc un terme stérique maximum qui tend à diminuer l'importance de l'effet isotopique par rapport à celui observé pour la cyclopentanone ( $\Delta G_p$  est plus grand pour le norcamphre) (fig. 4).



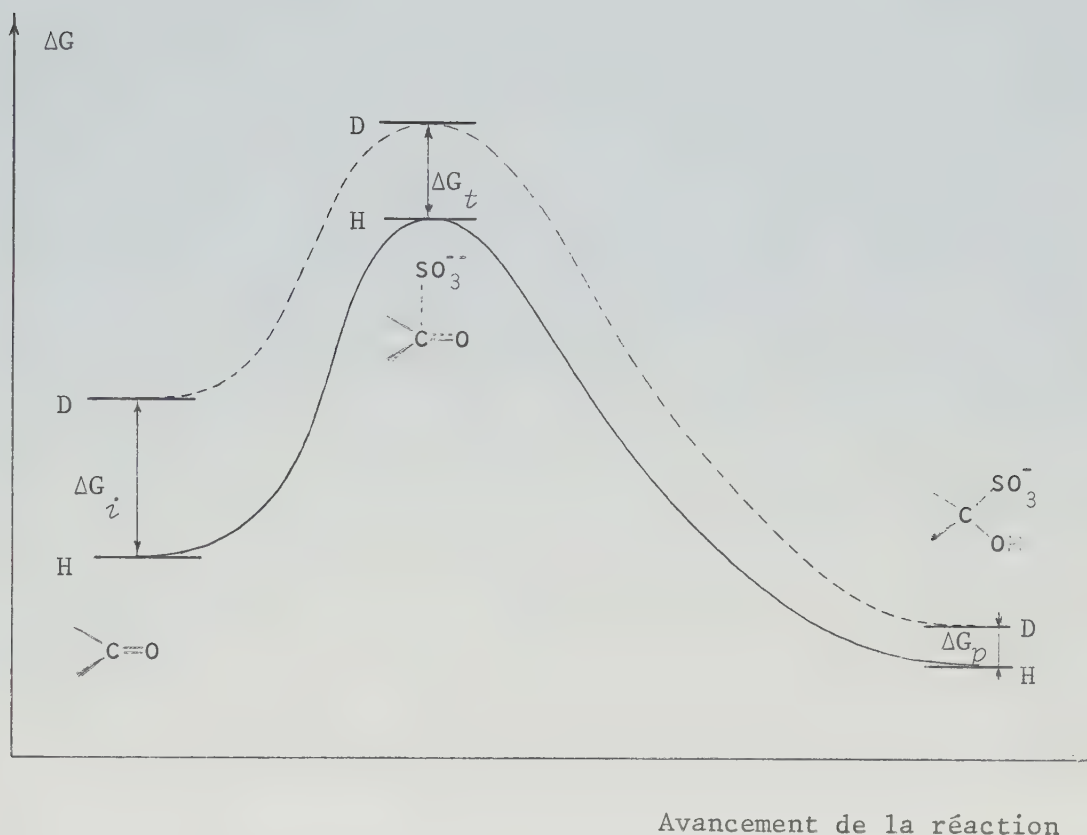


Figure 4 .

- la même explication est valable pour l'inversion  $C_6 - C_7$

Il n'y a pas d'interactions de torsion pour le cycle en  $C_6$  par contre, elles se manifestent faiblement pour le cycle en  $C_7$ . Ainsi, nous observons une légère inversion du résultat prévu en ne faisant intervenir que l'hyperconjugaison :  $\Delta G_p$  est plus important pour  $C_7$  (Fig. 4).

Il nous semble intéressant de montrer comment à partir des effets isotopiques observés pour la cyclohexanone on peut se faire une opinion sur la position de l'état de transition. Cette cétone est un bon modèle pour y parvenir parce que, dans le produit d'addition, il n'y a pas d'interactions stériques donc pas de différence de stabilité





entre produit hydrogéné et produit deutérié. Si on représente sur un diagramme les variations d'énergie, on voit que la différence de stabilité n'est due qu'à la différence de stabilisation par hyperconjugaison. D'après les valeurs de  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_f$  et  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_d$  mesurées il apparaît que la perte de stabilisation par hyperconjugaison est de  $(13 \times 100) / (13 + 15) = 45 \%$  quand on passe de l'état initial à l'état de transition (Fig. 5). Or le recouvrement orbital est proportionnel au carré du cosinus de l'angle des deux orbitales <sup>81</sup>. Nous allons essayer de mesurer de façon semi-quantitative la variation des angles entre état initial et état final.

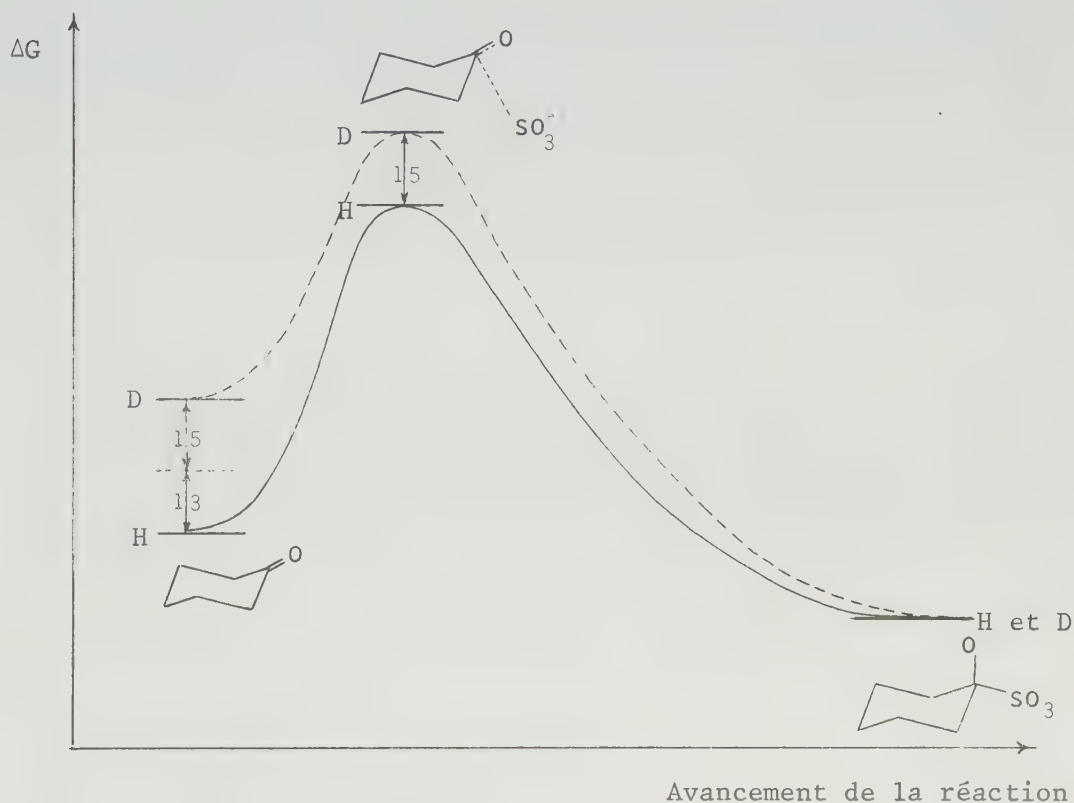


Figure 5 .



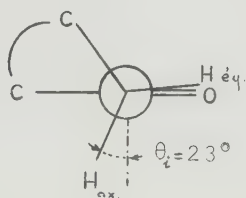
Nous ferons deux hypothèses simplificatives :

- Nous supposons que seuls les hydrogènes axiaux en  $\alpha$  interviennent pour stabiliser la cétone par recouvrement orbital (ceci est une approximation justifiée puisque l'angle de la liaison C-H<sub>ax</sub> avec l'orbitale p du carbonyle est de 23° seulement tandis que celui de la liaison C-H<sub>eq</sub> est de 86°).

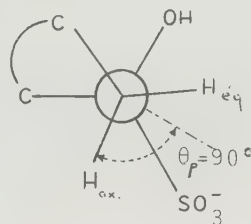
Nous supposons aussi que la perte de stabilisation est uniquement due à une modification d'angle (ceci n'est évidemment pas exact ; cette perte est aussi provoquée par la diminution du caractère sp<sup>2</sup> du carbone central. Cependant, en procédant ainsi, nous nous plaçons dans le cas le plus défavorable).

Entre l'état initial et l'état final, l'angle de C-H<sub>ax</sub> et de la perpendiculaire au plan du carbonyle varie de  $\theta_i = 23^\circ$  à  $\theta_p = 90^\circ$ . Donc  $\cos^2\theta$  varie de  $\cos^2\theta_i = 0,85$  à  $\cos^2\theta_p = 0$ .

On peut dire qu'entre l'état initial et l'état de transition  $\cos^2\theta$  a diminué de 45 %, d'où pour l'état de transition  $\cos^2\theta_t = 0,47$  soit  $\theta_t = 46^\circ$ . Donc dans l'état de transition la varia-



état initial



état final

tion d'angle de la liaison C-O ne représente que  $(46 - 23)/(90 - 23) = 35\%$  de la variation totale. Ce mode de calcul conduit inévitablement à une



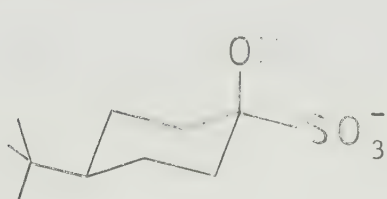
valeur trop forte. Il est probable que les variations d'angle sont inférieures à 25 - 30 % de la variation totale. C'est en ce sens que l'on peut dire que l'état de transition ressemble à l'état initial. On y retrouve la structure de la cétone sans trop de modification.

- b) Cas particulier de la tertio-butyl-4-cyclohexanone

Il nous a paru intéressant de montrer de manière non ambiguë la relation entre l'hyperconjugaison, donc entre l'effet isotopique observé, et l'orientation spatiale relative des liaisons C-H, en  $\alpha$ , par rapport au carbonyle,

Pour cela nous avons choisi un modèle rigide, la tertio-butyl-4-cyclohexanone. Nous avons donc préparé les deux isomères de la combinaison bisulfite de cette cétone. Il est possible d'isoler un isomère, celui qui se décompose le plus lentement.

L'étude des spectres infra-rouge en pastille de KBr nous a permis de montrer que l'isomère le plus stable correspond au produit (I) à hydroxyle axial, se décomposant dix fois moins vite que l'isomère (II) à hydroxyle équatorial (voir partie expérimentale).



( I )



(II)



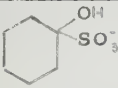
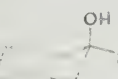
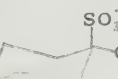
Nous avons étudié les cinétiques de décomposition de l'isomère (I) pur, du mélange des deux isomères (I) et (II) ainsi que des produits correspondants  $\alpha$ -tétradeutériés dont nous avons contrôlé le taux de deutération.

Les données cinétiques ont été analysées par une méthode statistique (voir partie expérimentale).

Les mesures ont été effectuées à deux pH : 4,00 et 4,46 dans l'eau à 25,0° C. Nous avons également repris à pH 4,46 l'étude de la cyclohexanone pour laquelle nous ne disposions que de mesures à pH = 4,00. Aux erreurs expérimentales près, les valeurs de l'effet isotopique sont les mêmes aux deux pH considérés.

Les constantes de vitesse expérimentales de la réaction de décomposition des hydroxysulfonates sont rassemblés dans le tableau VII

Tableau VII

| Combinaisons<br>bisulfoniques                                                      | t = 25°C    pH = 4,00          |                   | pH = 4,46                      |                   | $k_d^H/k_d^D$ moyen |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|
|                                                                                    | $k_d \times 10^4 \dots s^{-1}$ | $k_d^H/k_d^D$     | $k_d \times 10^4 \dots s^{-1}$ | $k_d^H/k_d^D$     |                     |
|  | $4,33 \pm 0,03$                |                   | $12,7 \pm 0,1$                 |                   |                     |
| idem $\alpha$ - $d_4$                                                              | $3,93 \pm 0,03$                | 1,10 <sub>2</sub> | $11,47 \pm 0,02$               | 1,10 <sub>8</sub> | $1,10_5 \pm 0,00_3$ |
|  | $2,45 \pm 0,02$                |                   | $7,33 \pm 0,07$                |                   |                     |
| idem $\alpha$ - $d_4$                                                              | $2,33 \pm 0,01$                | 1,05 <sub>0</sub> | $7,00 \pm 0,04$                | 1,04 <sub>7</sub> | $1,04_8 \pm 0,00_2$ |
|  | $26 \pm 3$                     |                   | $72 \pm 6$                     |                   |                     |
| idem $\alpha$ - $d_4$                                                              | —                              | —                 | $65 \pm 5$                     | 1,10              | $1,10 \pm 0,05$     |

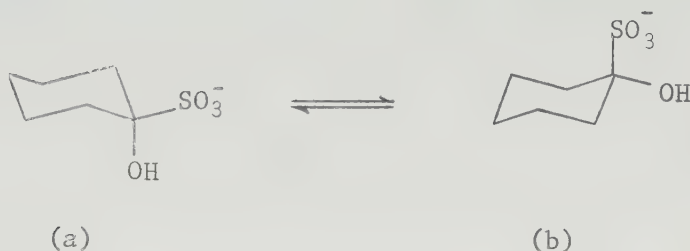




La détermination précise de l'effet isotopique sur la vitesse de décomposition de l'isomère (II) n'a pas été possible. Nous n'avons obtenu expérimentalement qu'un ordre de grandeur. Il est possible, toutefois, d'en fixer une limite inférieure.

En effet, la combinaison bisulfite de la cyclohexanone étant un mélange des conformations (a) et (b) en équilibre, l'effet isotopique observé est donc une combinaison des effets isotopiques des isomères (I) et (II), et sa valeur doit être intermédiaire:

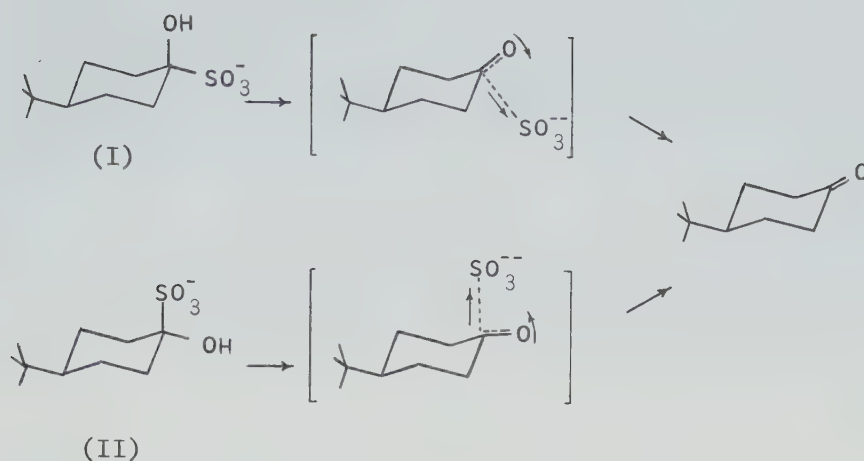
$$(k_d^H / k_d^D)_I < (k_d^H / k_d^D)_{C_6} < (k_d^H / k_d^D)_{II}$$



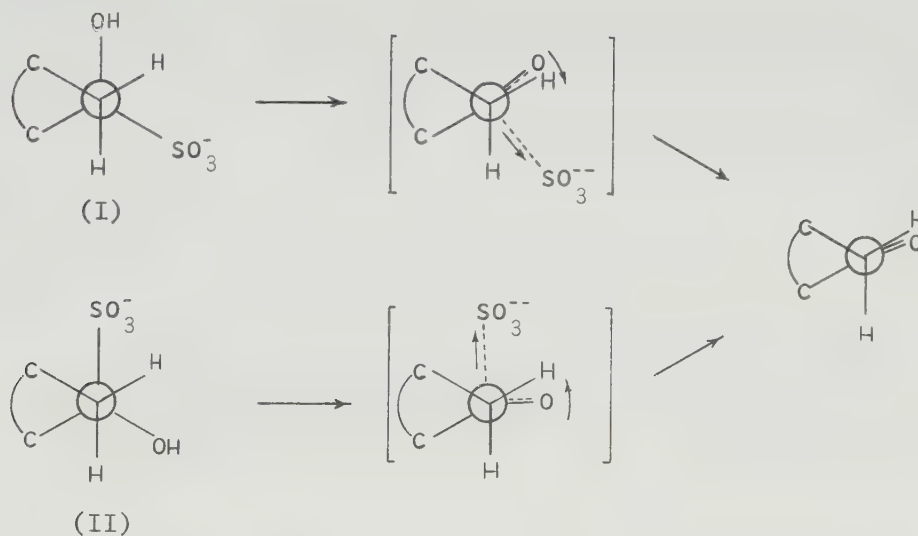
Il est donc vraisemblable que  $(k_d^H / k_d^D)_{II} > 1,10_5$

D'après nos hypothèses, l'effet isotopique est d'autant plus élevé que les liaisons C-H en  $\alpha$  sont mieux orientées pour s'hyperconjuguer. Le maximum d'hyperconjugaison est obtenu lorsque les liaisons C-H sont orthogonales au plan du carbonyle. La comparaison de la géométrie des états de transition des isomères (I) et (II) permet de confirmer notre idée et d'expliquer la différence observée dans les effets isotopiques.





Les projections de NEWMANN selon la liaison  $\text{C}^1-\text{C}^2$  permettent de mieux se rendre compte des orientations relatives des liaisons au cours de la réaction.



L'angle de la liaison  $\text{C}-\text{H}_{\text{eq}}$  et de la liaison  $\text{C}-\text{O}$  est faible dans l'état de transition. Par suite son influence sur l'effet isotopique sera minime. Pour l'isomère (I) l'angle de la liaison  $\text{C}-\text{H}_{\text{ax}}$  et de la liaison  $\text{C}-\text{O}$  varie de  $\approx 180^\circ$  (état initial) à  $\approx 115^\circ$  (état final) ; sa



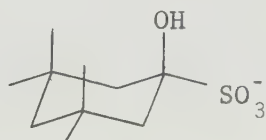
valeur dans l'état de transition doit être voisine de  $125$  à  $135^\circ$ . Pour l'isomère (II) le même angle varie de  $\approx 60^\circ$  à  $\approx 115^\circ$  et sa valeur dans l'état de transition doit être de l'ordre de  $85^\circ$  à  $95^\circ$ .

La stabilisation par hyperconjugaison maximale pour un angle de  $90^\circ$  sera donc dans l'état de transition, plus forte pour l'isomère (II) et conduira à un effet isotopique plus élevé.

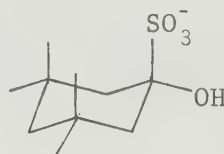
L'étude cinétique de la réaction de décomposition de la combinaison bisulfite de la cyclohexanone et des produits (I) et (II) nous a en outre permis de calculer l'énergie conformationnelle du groupe  $-\text{SO}_3^-$  ; valeur non encore mentionnée dans la littérature, et que nous avons trouvée être égale à  $-2,25 + 0,1 \text{ kcal./mole}$  <sup>35</sup>.

- c) Cas particulier de la tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone

L'effet isotopique observé pour la tétraméthylcyclohexanone n'est pas en accord avec ceux observés pour la t-butyl-4-cyclohexanone, si l'on n'envisage que la forme chaise du cycle.



( I )



(II)

L'étude cinétique montre que nous n'avons préparé qu'un seul produit. S'il est sous forme chaise il est bien évident que c'est le produit (I) qui s'est formé, puisque dans le cas de la cyclohexanone pour laquelle les interactions diaxiales sont bien plus faibles il n'y

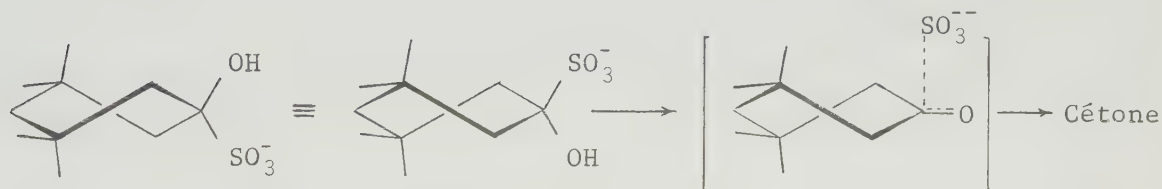


a que 3 % de l'isomère à  $-\text{SO}_3^-$  axial, à l'équilibre.

Donc le produit (I) devrait conduire à un effet isotopique  $k_d^H / k_d^D$  voisin de 1,048, comme pour l'isomère stable de la t-butyl-4-cyclohexanone. Or, l'expérience donne  $k_d^H / k_d^D = 1,140$ . Nous pensons que cette valeur élevée est due à une déformation importante du cycle (Notons que pour la diméthyl-4,4-cyclohexanone qui est sous forme chaise on retrouve le même effet isotopique que pour la cyclohexanone).

D'ailleurs, le spectre infrarouge en pastille de KBr ne présente aucune bande caractéristique ni d'un  $-\text{OH}$  axial ni d'un  $-\text{OH}$  équatorial.

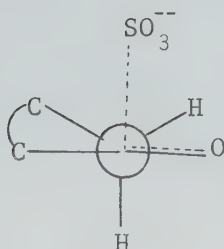
Il est possible que le produit d'addition soit sous forme croisée, cette forme demeurant dans l'état de transition.



La forme croisée, qui est compatible avec l'existence d'un seul isomère, explique la valeur élevée de l'effet isotopique. En effet, dans une telle conformation, deux liaisons C-H sont pratiquement perpendiculaires au plan du carbonyle, les deux autres faisant un angle d'environ  $30^\circ$ . La stabilisation par hyperconjugaison dans un tel état de transition est donc comparable à celle obtenue dans l'état de transition de







l'isomère rapide de la t-butyl-4-cyclohexanone. Aussi il n'est pas étonnant d'observer le même effet isotopique dans les deux cas.

Certains auteurs <sup>88</sup> ont envisagé l'existence d'une conformation croisée pour la tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone. Notre résultat ne peut constituer à lui seul une preuve, mais il nous semble être en faveur d'une telle conformation.

L'effet isotopique sur la réaction d'addition permettrait de décider de la conformation de la cétone. En effet, si elle est croisée on devrait obtenir un effet isotopique nettement plus grand que celui de la cyclohexanone, tandis que si elle est sous forme chaise, l'effet isotopique devrait être beaucoup plus petit, voire même direct ( $>1$ ). Malheureusement nous ne sommes pas parvenus à mesurer la constante d'équilibre à cause de la dissociation beaucoup trop élevée du produit.

#### - d) Cétones aliphatiques

La différence de stabilisation par hyperconjugaison,  $\Delta\Delta G / n$ , entre une cétone et son homologue deutérié est représentée par la somme des effets isotopiques observés à l'addition et à la décomposition (pour les cétones aliphatiques les liaisons sont décalées dans le produit d'addition et il n'intervient pas de terme stérique dans l'effet isotopique).

D'après nos résultats expérimentaux, on peut calculer les valeurs de  $\Delta\Delta G/n$  : acétone, 25; méthyléthylcétone, 28; méthyl-n-propylcétone, 33 calories.



D'après la différence de mobilité des cétones, il est normal que la méthyléthylcétone soit légèrement plus stabilisée que l'acétone; mais, contre toute attente, la méthyl-n-propylcétone est nettement plus stabilisée que la méthyléthylcétone. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse d'un repliement du groupe n-propyle pour former un pseudo-cycle <sup>52</sup>  
<sup>53</sup>. En effet, dans une telle éventualité, le méthylène en  $\alpha$  de la méthyl-n-propylcétone serait plus rigide que celui de la méthyléthylcétone : il stabiliserait mieux la cétone par hyperconjugaison.

Une dernière remarque concerne l'effet isotopique mesuré pour la méthylbenzylcétone. Nous avons essayé d'évaluer la contribution à l'effet isotopique du méthylène et du méthyle. En effet, il est naturel de penser que les hydrogènes du méthylène doivent s'hyperconjuguer préférentiellement avec le noyau aromatique plutôt qu'avec le carbonyle. Sa contribution à l'effet isotopique devrait dans ce cas être faible. Afin de vérifier cette idée, nous avons mesuré les vitesses de décomposition des combinaisons bisulfiteques de la méthylbenzylcétone, de son homologue pentadeutéérié et d'un composé deutérié surtout sur le méthyle. Les résultats sont rassemblés dans le tableau VIII, dans lequel nous avons indiqué les constantes de vitesse et la teneur en deutérium sur les deux carbones en  $\alpha$  du carbonyle.

Tableau VIII

| % D de - CH <sub>2</sub> - | % D de - CH <sub>3</sub> | 10 <sup>3</sup> x k <sub>d</sub> sec <sup>-1</sup> |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|
| 0                          | 0                        | 3,39                                               |
| 10                         | 80                       | 3,03                                               |
| 85                         | 98                       | 2,98                                               |



A partir de ces valeurs, il est possible de calculer les contributions respectives, des protons de chaque groupe, à l'hyperconjugaison avec le carbonyle.

On trouve  $\Delta\Delta G^\ddagger / n \approx 20$  calories pour  $-\text{CH}_3$   
 et  $\Delta\Delta G^\ddagger / n \approx 0$  calories pour  $-\text{CH}_2-$

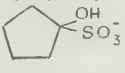
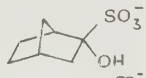
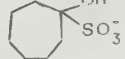
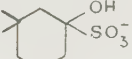
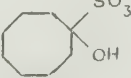
Ces valeurs ne sont qu'approchées mais suffisamment distinctes pour justifier ce que nous pensions (l'imprécision de ces valeurs est liée à l'incertitude du taux de deutération déterminée par R.M.N. à  $\pm 5\%$ ).

#### B) VITESSE DE DECOMPOSITION DES COMBINAISONS BISULFITIQUES

La valeur des constantes de vitesse de décomposition peut se discuter en considérant d'une part l'importance des interactions de non liaison et des effets stériques à longue distance dans le produit d'addition, d'autre part, l'apparition d'une stabilisation par hyperconjugaison plus ou moins grande dans l'état de transition.

La réactivité sera d'autant plus grande que les effets stériques seront plus importants dans l'état initial et l'hyperconjugaison plus marquée dans l'état de transition.

Dans la série des produits cycliques, la réactivité augmente avec la taille du cycle, avec un minimum cependant pour l'isomère stable du cycle en  $\text{C}_6$

| Produits                                                                            | $10^4 \cdot k_d \text{ sec}^{-1}$ | Produits                                                                            | $10^4 \cdot k_d \text{ sec}^{-1}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|  | 3,35                              |  | 19,7                              |
|  | 2,45                              |  | 26                                |
|  | 46,9                              |  | 57,6                              |
|  | 148                               |                                                                                     |                                   |



Ces valeurs montrent l'importance considérable des effets stériques à longue distance. Ces effets sont faibles dans le cycle en  $C_5$  et l'isomère stable du cycle en  $C_6$ , plus sensibles dans le cycle en  $C_7$ , très importants pour le cycle en  $C_8$ .

Chaque fois que des interactions importantes apparaissent entre le groupe  $-OH$  et surtout le groupe  $-SO_3^-$ , et des hydrogènes, la réactivité sera accrue.

Les effets stériques à longue distance sont à l'origine de la réactivité élevée de l'isomère instable de la tertiobutyl-4-cyclohexanone et des combinaisons bisulfite de la tétraméthylcyclohexanone et du norcamphre.

Avec cette dernière cétone, signalons que nous n'avons obtenu qu'un seul isomère résultant certainement d'une attaque exo (déjà avec un nucléophile peu encombrant comme  $AlLiH_4$  il n'y a que 10 % d'attaque endo).

Dans le cas des produits d'addition aliphatiques, il est remarquable de constater l'augmentation régulière de la réactivité dans la série diméthyl-, méthyléthyl-, méthylbenzyl-, diéthyl- et méthylisopropyl-, et la constance de la réactivité des produits à longue chaîne à partir de 3 atomes de carbone. Ceci est assez conforme à l'existence d'un repliement de chaîne. (Tableau IX).





| $\begin{array}{c} R_1 \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ R_2 \quad \text{SO}_3^- \end{array}$ | $10^4 \text{ k}_d \text{ sec}^{-1}$ | $\begin{array}{c} R_1 \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ R_2 \quad \text{SO}_3^- \end{array}$ | $10^4 \text{ k}_d \text{ sec}^{-1}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| $R_1 = R_2 = \text{Me}$                                                                                                             | 12,9                                | $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{nPr}$                                                                                                | 29,2                                |
| $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{Et}$                                                                                                 | 24,4                                | $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{nBu}$                                                                                                | 29,4                                |
| $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{CH}_2-\emptyset$                                                                                     | 33,9                                | $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{nPent}$                                                                                              | 26,6                                |
| $R_1 = R_2 = \text{Et}$                                                                                                             | 72,4                                | $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{nHex}$                                                                                               | 26,8                                |
| $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{i-Pr}$                                                                                               | 125                                 | $R_1 = \text{Me} ; R_2 = \text{nHep}$                                                                                               | 25,5                                |

Tableau IX



## C H A P I T R E - I I I

### REACTIONS DE FORMATION D'OXIMES

-----

I) - MECANISME DE LA REACTION D'OXIMATION - STRUCTURE DE L'ETAT DE TRANSITION

II) - FACTEURS INTERVENANT DANS LA VALEUR DES EFFETS ISOTOPIQUES

*A) Effets Stériques*

*B) Effets Inductifs*

*C) Effets Hyperconjugatifs*

III) - DISCUSSION DES EFFETS ISOTOPIQUES

*A) Comparaison avec la réaction d'addition de  $SO_3^{--}$*

*B) Etude de l'effet Stérique d'approche*

*a) - Méthylcétones aliphatiques*

*b) - Méthylcétones aromatiques*

*c) - Cétones cyclaniques rigides*

*C) Cas Particuliers*

*a) Etude de la tétra-méthyl-3,3,5,5, cyclohexanone*

*c) Etude de l'influence du pH sur l'effet isotopique*

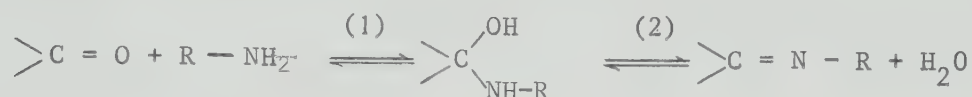
IV) - REACTIVITE DES CETONES VIS-A-VIS DE L'HYDROXYLAMINE



### Chapitre III : REACTION DE FORMATION D'OXIMES

=====

Les réactions de composés carbonylés avec des bases azotées ont donné lieu à de nombreuses études. Des réactifs possédant deux hydrogènes mobiles, tels que l'hydroxylamine, la semicarbazide, ou les monoalkylamines, donnent lieu à des réactions en deux étapes : une étape d'addition suivie d'une étape de déshydratation :



Selon les conditions opératoires l'une ou l'autre de ces deux étapes impose sa vitesse à la réaction <sup>89</sup>.

La quasi totalité des travaux concernant ces réactions traitent surtout des phénomènes de catalyse acido-basique. Peu d'études s'intéressent à l'étape d'addition.

L'addition sur les composés carbonylés de l'ion sulfite, se fait par l'intermédiaire d'un état de transition proche des réactants, tandis que l'état de transition de la réaction de réduction des cétones par l'ion borohydrure ressemble davantage au produit formé.

Pour compléter notre étude, il nous a paru logique d'étudier une réaction pour laquelle on pouvait supposer que l'état de transition serait intermédiaire. Nous avons songé à utiliser comme nucléophile une base azotée : nous pensions en effet qu'un azote trivalent monosubstitué devait présenter un encombrement intermédiaire entre celui de l'ion sulfite et celui de l'ion hydrure, ainsi que nous en avons discuté dans



la première partie.

Notre choix a porté sur l'hydroxylamine parce que le mécanisme de la réaction nous semblait assez bien connu et surtout parce que les phénomènes de catalyse sont plus faciles à contrôler. En effet, contrairement à l'addition de bases plus faibles, telles que la semicarbazide <sup>90</sup>, l'aniline <sup>91</sup> ou les amides <sup>92</sup>, <sup>93</sup>, la première étape de la formation d'oxime n'est pas soumise à une catalyse acide générale, elle est seulement soumise à une très faible catalyse acide spécifique qui n'est apparente qu'en milieu acide fort.

En même temps que la détermination de la réactivité, nous nous sommes proposés de mesurer les effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium ; la connaissance de ces effets permet, ainsi que nous l'avons vu, une meilleure discussion des facteurs intervenant dans la réactivité.

Notre premier souci a donc été de mettre au point une méthode permettant de mesurer les constantes de vitesse d'addition avec une précision meilleure que 1 %.

Nous rappellerons d'abord le mécanisme de la réaction d'oximation et nous indiquerons comment nous avons essayé de préciser le déroulement de la première étape, la réaction d'addition.

Nous discuterons ensuite les valeurs des effets isotopiques observés et la réactivité des divers composés carbonylés étudiés.





# I) - MECANISME DE LA REACTION D'OXIMATION - STRUCTURE DE L'ETAT DE TRANSITION

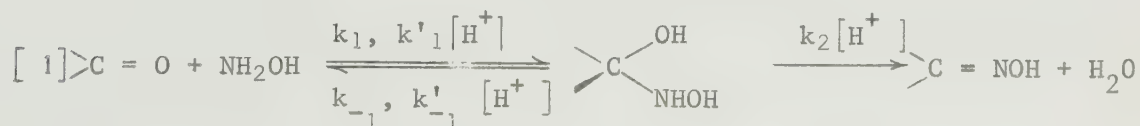
Depuis les travaux de LAPWORTH <sup>96</sup>, de BARTLETT <sup>97</sup> et de WESTHEIMER <sup>98</sup>, il est bien connu que la réaction de formation d'oxime présente un maximum pour la courbe "*constante de vitesse en fonction du pH*". Plusieurs interprétations ont été proposées pour expliquer ce phénomène. L'explication la plus récente, proposée par JENCKS <sup>94</sup> apporte une solution définitive à ce problème.

Cet auteur montre que la réaction procède nécessairement en deux étapes, et que selon les conditions expérimentales, l'une ou l'autre de ces deux étapes impose sa vitesse à l'ensemble de la réaction.

En milieu neutre, l'action d'une solution concentrée d'hydroxylamine avec une cétone, entraîne une décroissance rapide de l'absorption du groupe carbonyle dans l'infra-rouge et l'ultra-violet, puis il y a augmentation lente de l'absorption due à la formation de l'oxime.

Il y a donc formation rapide d'un composé d'addition intermédiaire ne possédant pas de groupe chromophore, suivie d'une réaction lente de formation de l'oxime.

L'ensemble de la réaction est représenté par l'équation [ 1 ]





En milieu neutre, la formation de la N-hydroxy-carbinolamine est donc rapide, tandis que sa déshydratation est lente. Comme cette dernière étape se fait essentiellement par un mécanisme acido-catalysé, la loi de vitesse peut s'exprimer par la relation [2]

$$[2] \quad v = k_2 \left[ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array} \right] [H^+]$$

En solution concentrée, presque tous les composés carbonyles sont transformés en composés d'addition de sorte qu'en milieu tamponné la réaction est du premier ordre.

En solution diluée, une fraction seulement du composé carbonylé est transformée en carbinolamine et la loi de vitesse doit être représentée par l'expression [3]

$$[3] \quad v = k_2 K [ >C=O ] [NH_2OH] [H^+] = k' [ >C=O ] [NH_3^+OH]$$

$$\text{avec } K = \left[ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{NHOH} \end{array} \right] / [ >C=O ] [NH_2OH]$$

La loi de vitesse représentée par l'équation [3] explique pourquoi la vitesse de la réaction augmente quand le pH diminue, et varie avec le  $pK_a$  de la base azotée.

Cependant, à des valeurs basses du pH la vitesse de la réaction diminue. Cette décroissance s'explique par un changement de l'étape lente de sorte que la relation [3] ne peut plus rendre compte de la réaction. Ce fait a pu être démontré par de nombreuses observations <sup>89a</sup>.

L'étape lente en milieu acide devient l'attaque de l'hydro-



xylamine libre sur la cétone. L'addition de cette base relativement forte se fait surtout directement sur la cétone, mais aussi, quoique à un degré moindre, par un processus acido-catalysé. L'équation de vitesse devient

$$[4] \quad v = (k_1 + k_1' [H^+]) [ >C = O ] [NH_2OH]_{\text{libre}}$$

A des valeurs de pH intermédiaires pour lesquelles se produit le changement de l'étape lente, aucune étape ne limite à elle seule la vitesse de la réaction qui peut être décrite par l'équation de régime permanent :

$$[5] \quad v = \frac{k_2 (k_1 + k_1' [H^+])}{(k_{-1} / [H^+] + k_{-1}' + k_2) (1 + [H^+] / K)} [ >C = O ] [NH_2OH]_{\text{tot.}}$$

$$[NH_2OH]_{\text{totale}} = [NH_2OH]_{\text{libre}} + [NH_3^+OH]$$

Nous voulions étudier la réactivité des cétones vis-à-vis de l'hydroxylamine. C'est-à-dire que seule la première étape présentait un intérêt. Nous nous sommes donc placés dans des conditions telles que la constante de vitesse observée soit celle donnée par la relation [4]

La plupart de nos mesures ont été effectuées à pH = 2,00. Nous avons fait les mesures cinétiques en présence d'un excès d'hydroxylamine afin que la réaction observée soit du premier ordre.

Nous avons vu que

$$v = (k_1 + k_1' [H^+]) [ >C = O ] [NH_2OH]_{\text{libre}}$$



$$\text{or } [\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{libre}} = \frac{[\text{H}^+]}{K_a} [\text{NH}_3^+\text{OH}] \neq \frac{[\text{H}^+]}{K_a} [\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{totale}} = \text{constante}$$

$$\text{d'où : } v = (k_1 + k_1' [\text{H}^+]) \frac{[\text{H}^+]}{K_a} [\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{totale}} \quad [ >C = O ]$$

En travaillant à pH constant en présence d'un excès d'hydroxylamine on mesure une constante de vitesse expérimentale du premier ordre telle que :

$$v = k_{\text{exp}} [ >C = O ] \quad \text{avec } k_{\text{exp}} = (k_1 + k_1' [\text{H}^+]) \frac{[\text{H}^+]}{K_a} [\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{totale}}$$

On en déduit la constante de vitesse globale

$$k = (k_1 + k_1' [\text{H}^+]) = \frac{k_{\text{exp}} \cdot K_a}{[\text{H}^+] [\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{totale}}}$$

Dans les conditions de pH que nous avons utilisées, la réaction d'addition acido-catalysée est généralement peu importante. Il y a tout lieu de penser que la constante de vitesse calculée  $k$  est peu différente de  $k_1$ .

Dans l'état de transition de la réaction d'addition intervient une molécule de cétone et une molécule d'hydroxylamine non protonée.

Pour avoir une idée de la position de l'état de transition, il n'est pas possible de s'aider du rapport des pourcentages d'attaques, axiale et équatoriale, sur une cyclohexanone rigide ainsi que nous le suggérons dans la première partie. En effet, le produit d'addition n'est pas isolable en général. Nous avons indiqué comment la valeur du



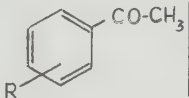


paramètre  $\rho$  de la relation de HAMMETT peut apporter une indication sur la nature de l'état de transition.

Assez curieusement, alors que de nombreuses corrélations  $\rho - \sigma$  ont été établies pour des réactions faisant intervenir d'autres bases azotées, il n' a jamais été déterminé la valeur de  $\rho$  pour la réaction d'addition de l'hydroxylamine sur des composés carbonylés.

Nous avons donc entrepris la mesure de ce paramètre en utilisant une série d'acétophénone méta- ou para-substituées. Les constantes de vitesse d'addition ont été déterminées à 25°, 0 à pH = 2,00, avec une concentration totale en hydroxylamine identique pour tous les composés 0,600 M. Le tableau I indique les valeurs des constantes de vitesse expérimentales que nous avons trouvées.

Tableau I

|  | $k_{\text{exp}} \text{ mn}^{-1}$ | $\log k$ | $\sigma$ | $\sigma^+$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|----------|------------|
| p - OH                                                                              | 0,061 <sub>6</sub>               | - 1,210  | - 0,37   | - 0,92     |
| p - OCH <sub>3</sub>                                                                | 0,077 <sub>1</sub>               | - 1,113  | - 0,268  | - 0,778    |
| p - CH <sub>3</sub>                                                                 | 0,137                            | - 0,863  | - 0,17   | - 0,311    |
| m - CH <sub>3</sub>                                                                 | 0,155                            | - 0,810  | - 0,069  | - 0,066    |
| -H                                                                                  | 0,195                            | - 0,710  | 0        | 0          |
| p-F                                                                                 | 0,124                            | - 0,906  | 0,062    | - 0,073    |
| m - OH                                                                              | 0,187                            | - 0,728  | 0,121    | 0,121      |
| p - Cl                                                                              | 0,155                            | - 0,810  | 0,227    | 0,144      |
| p - Br                                                                              | 0,170                            | - 0,770  | 0,232    | 0,150      |
| m - Br                                                                              | 0,188                            | - 0,726  | 0,391    | 0,405      |
| p - CF <sub>3</sub>                                                                 | 0,256                            | - 0,592  | 0,54     | 0,612      |
| m - NO <sub>2</sub>                                                                 | 0,161                            | - 0,793  | 0,710    | 0,674      |
| p - NO <sub>2</sub>                                                                 | 0,268                            | - 0,578  | 0,778    | 0,790      |



La lecture de ce tableau montre que la réaction est assez peu sensible aux effets de substituants.

Nous avons soumis nos résultats à un traitement mathématique afin de rechercher la meilleure corrélation possible.

Nous avons recherché des relations  $\rho\sigma$  et  $\rho\sigma^+$  en utilisant soit l'ensemble des constantes de vitesse soit seulement celles des acétophénonnes para-substituées. Le résultat de ces calculs est indiqué par le tableau II. Il apparaît qu'un meilleur coefficient de corrélation est obtenu en utilisant les coefficients  $\sigma^+$  de BROWN et OKAMOTO <sup>99</sup> au lieu des coefficients  $\sigma$  de BROWN et Mc DANIEL <sup>100</sup>.

Ceci nous semble normal. En effet, dans l'état initial, le carbone du carbonyle porte une fraction de charge positive, tandis que dans l'état final, la carbinolamine, il ne porte plus de charge. Donc dans l'état de transition il est raisonnable de penser qu'il reste encore une fraction de charge positive. Dans ce cas, il convient mieux <sup>101</sup> d'utiliser  $\sigma^+$ .

Tableau II

| Corrélation                          | $\rho$ | Déviati-<br>on<br>Standard sur $\rho$ | Coefficient de<br>corrélation |
|--------------------------------------|--------|---------------------------------------|-------------------------------|
| $\log k = f(\sigma)$                 | 0.39   | 0.09                                  | 0.78                          |
| $\log k_{\text{para}} = f(\sigma)$   | 0.51   | 0.10                                  | 0.88                          |
| $\log k = f(\sigma^+)$               | 0.32   | 0.04                                  | 0.91                          |
| $\log k_{\text{para}} = f(\sigma^+)$ | 0.37   | 0.04                                  | 0.97                          |



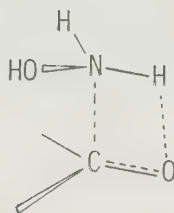
Le fait de trouver une valeur de  $\rho$  positive signifie qu'il y a une diminution de la charge positive sur le carbone central entre l'état initial et l'état de transition.

Les valeurs de  $\rho$  pour divers types de réactions dans lesquelles il y a modification de la charge positive du carbone central <sup>101</sup>, indiquent qu'à une variation d'une charge entière doit correspondre une valeur de 6 à 10 environ pour  $\rho$ . Une valeur de  $\rho = + 0.32$  indique donc que la charge positive a diminué de 0,03 à 0,05 entre l'état initial et l'état de transition. Or, la charge portée par le carbone d'un groupe carbonyle est évaluée à + 0,38 <sup>102</sup>. Dans l'état final, la carbinol-amine, cette charge est certainement nulle. On peut donc dire que la variation relative de charge entre l'état initial et l'état de transition est sûrement de l'ordre de 10 à 20 %.

La valeur  $\rho = 0.32$  trouvée avec un bon coefficient de corrélation ( $r = 0.91$ ) semble donc indiquer que l'état de transition se trouve plus près des réactants que des produits de la réaction. Il ressemble assez à la cétone. Le caractère  $sp^2$  du carbone est encore marqué.

La formation de la carbinolamine se fait avec un transfert de proton. D'après JENCKS <sup>103</sup> le transfert de proton ne peut se faire dans une étape séparée mais se produit certainement par un processus intramoléculaire.

On peut donc imaginer pour l'état de transition une structure telle qu'un hydrogène de l'hydroxylamine soit au voisinage de l'oxygène du carbonyle.





La longueur d'une liaison C - N est de 1,57 Å, tandis que la longueur de la liaison C - S est de 1,80 Å. On peut donc penser que dans l'état de transition de la réaction d'addition, la molécule d'hydroxylamine est plus près du carbonyle que l'ion sulfite. Il en résulte qu'il peut exister dans certains cas une interaction stérique entre l'hydroxylamine et les hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle. Cette possibilité que nous avons écartée dans le cas de l'addition de l'ion sulfite paraît d'autant plus probable avec l'hydroxylamine que dans l'état de transition la libre rotation autour de la liaison partiellement formée C-----N est relativement gênée, contrairement à la liaison C-----S, à cause de l'existence d'une liaison hydrogène.

En effet, avec une telle structure on peut remarquer que si l'on projette les liaisons de l'hydroxylamine sur le plan du carbonyle les liaisons N - OH et N - H (H non lié à l'oxygène) se confondent avec les liaisons C - C du groupe carbonyle (fig. 1)

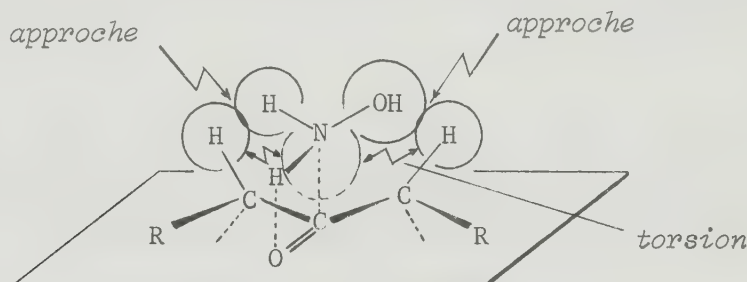


Figure 1.





Les groupes  $-OH$  et  $-H$  de l'hydroxylamine se trouvent donc dans la position la plus favorable pour présenter une interaction stérique avec les H en  $\alpha$  du carbonyle. Bien sûr, nous n'avons aucune idée a priori sur l'importance d'une telle interaction, mais nous pouvons dès à présent l'envisager. Nous désignerons par "*effet stérique d'approche*" ce facteur.

Nous pensons qu'un autre facteur peut intervenir dans la réactivité, un facteur stérique d'une autre nature. En effet, dans l'état de transition le doublet libre de l'azote se trouve relativement près du carbone. La liaison en cours de formation peut donc augmenter la barrière d'empêchement à la libre rotation par interaction avec les liaisons C - H en  $\alpha$  du carbonyle. Nous appellerons ce facteur "*effet stérique de torsion*" (Fig. 1).

Un autre facteur important intervient aussi dans la réactivité. Nous l'avons bien mis en évidence dans la réaction d'addition de  $SO_3^{--}$ , il s'agit de l'hyperconjugaison. L'état de transition étant assez près de la cétone, la contribution du facteur hyperconjugatif sera au minimum du même ordre de grandeur que dans le cas de la formation des combinaisons bisulfitiques.

Le problème paraît donc plus complexe dans le cas de la réaction d'oximation que dans le cas de l'addition de  $SO_3^{--}$ . En effet, trois facteurs principaux peuvent intervenir dans la réactivité : un facteur stérique d'approche, un facteur stérique de torsion et un facteur hyperconjugatif.

Toutefois, d'après les résultats et la discussion de la deuxième partie, nous pouvons avoir une assez bonne appréciation de ce dernier facteur.

Nous verrons comment la mesure des effets isotopiques peut nous aider dans l'évaluation des autres facteurs.



## II) - FACTEURS INTERVENANT DANS LA VALEUR DES EFFETS ISOTOPIQUES

Les divers facteurs électroniques et surtout stériques n'interviennent pas de la même façon sur la réactivité des cétones vis-à-vis de l'ion sulfite ou de l'hydroxylamine. Sans reprendre la discussion générale de l'origine des effets isotopiques, il est bon cependant, avant de discuter nos résultats d'examiner comment ces facteurs peuvent jouer dans la réaction d'oximation.

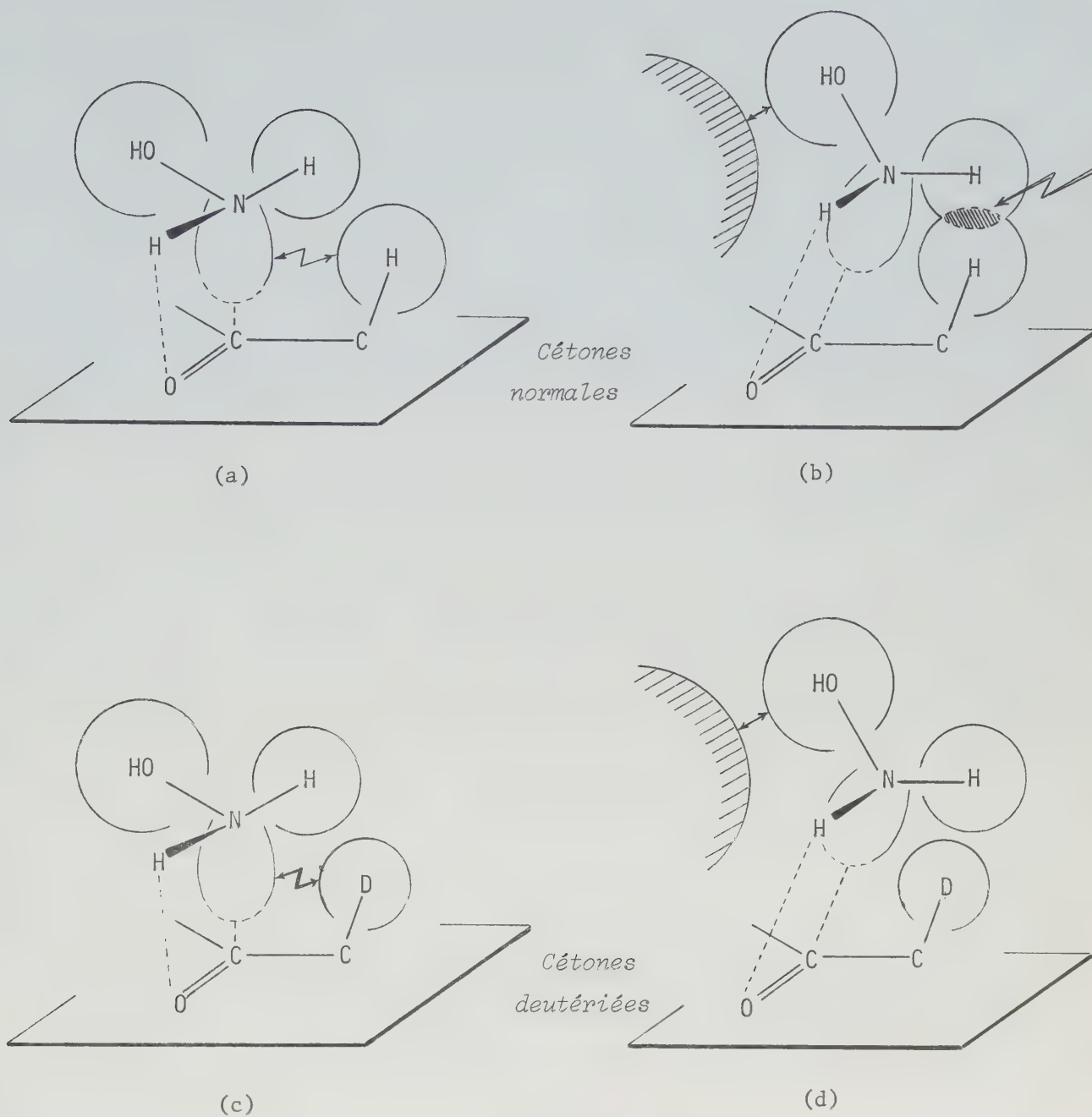
### A) EFFETS STERIQUES

Si nos hypothèses sur l'état de transition sont correctes l'effet isotopique peut avoir deux origines stériques.

La possibilité d'un "*effet stérique d'approche*" provoquera une augmentation de la réactivité de la cétone  $\alpha$ -deutériée par rapport à la cétone normale puisque un deutérium est moins "volumineux" qu'un hydrogène <sup>75</sup>. Cet effet seul conduirait à  $(k^H / k^D) < 1$ . Ce facteur ne sera important que dans la mesure où il existera dans l'état de transition une interaction entre les substituants de l'azote et les hydrogènes (ou deutérium) en  $\alpha$  du carbonyle. Cette interaction peut augmenter de deux façons, soit si la liaison C - H en  $\alpha$  est presque perpendiculaire au plan du carbonyle, soit encore si pour une raison stérique - un encombrement important d'un des groupes attachés au carbonyle - le nucléophile est obligé de passer près d'un atome d'hydrogène en  $\alpha$ , porté par l'autre groupe (Fig. 2,b).

On peut d'ailleurs penser que si ce type d'interaction devient important, le maximum d'énergie, donc l'état de transition, apparaîtra plus tôt sur le chemin réactionnel, par suite l'azote sera plus éloigné du carbone.





*Effet stérique de torsion*

*Effet stérique d'approche*

Figure 2.



Nous avons envisagé un deuxième type d'effet stérique que nous avons appelé "*effet stérique de torsion*". Dans l'état de transition qui, nous le rappelons, ressemble à la cétone, si la molécule d'hydroxylamine est assez près du carbone du carbonyle, il peut se produire une gêne à la libre rotation due à une interaction de torsion entre le doublet de l'azote et les liaisons C - H en  $\alpha$ . Or, une telle interaction est plus marquée avec le produit deutérié qui correspond à un système plus compact (voir discussion p 36).

Si cette interaction intervenait seule, elle conduirait à un effet isotopique direct :  $k^H / k^D > 1$ .

Une telle contribution à l'effet isotopique sera favorisée par un état de transition dans lequel la distance C----N sera courte et s'il y a des liaisons C—H en  $\alpha$  susceptibles d'être éclipsées par le doublet de l'azote (ou la liaison C---N en cours de formation).

La figure 2 schématise les deux origines stériques possibles de l'effet isotopique.

Il convient de souligner que lorsque l'effet isotopique stérique d'approche est important, l'effet isotopique stérique de torsion est faible ou nul, et réciproquement ; ces deux effets ne peuvent être importants simultanément.





### B) EFFETS INDUCTIFS

Ainsi que nous l'avons souligné l'effet inductif ne représente pas un facteur important dans la réactivité des cétones. Bien que la liaison C - D soit plus polaire que la liaison C - H, la substitution isotopique ne doit pas entraîner de modification appréciable de vitesse, d'autant plus qu'il n'y a pas de variation importante de charge entre l'état initial et l'état de transition ( $\rho = 0,32$ ).

### C) EFFETS HYPERCONJUGATIFS

Nous avons indiqué que ce type d'effet entraîne un effet isotopique inverse ;  $k^H / k^D < 1$ , à cause d'une moins bonne stabilisation de la cétone deutériée par hyperconjugaison.

Pour une cétone donnée, la variation de la stabilisation par hyperconjugaison entre l'état initial et l'état de transition, donc l'importance de l'effet isotopique d'origine hyperconjugative, dépend de la position de l'état de transition le long du chemin réactionnel.

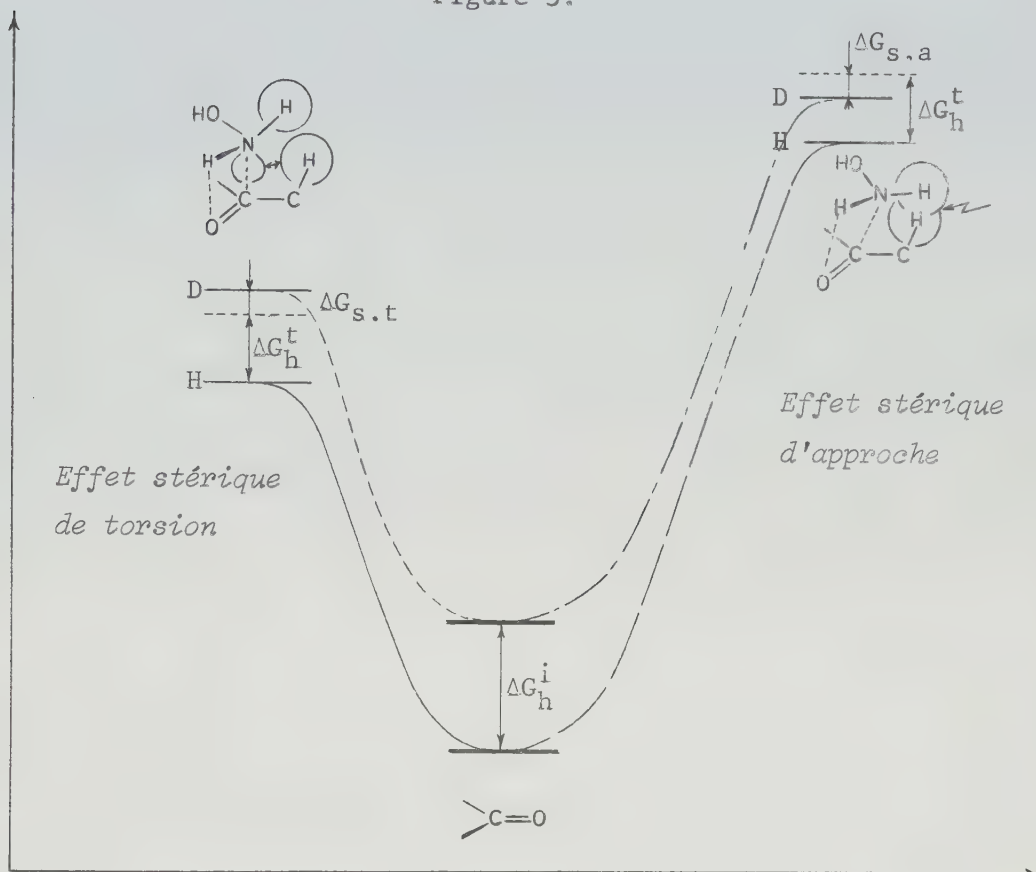
Si, comme nous l'avons supposé, l'état de transition est assez proche de la cétone, la contribution hyperconjugative à l'effet isotopique sera comparable à celle observée dans la réaction d'addition de l'ion sulfite. Effectivement dans ce dernier cas l'état de transition est près de la cétone et l'effet isotopique a une origine purement hyperconjugative.

Pour évaluer la contribution des facteurs stériques à l'effet isotopique sur la réaction d'oximation, nous pourrions retrancher la participation de l'hyperconjugaison que l'on peut apprécier d'après les résultats donnés par la réaction d'addition de l'ion sulfite.



Nous avons représenté sur un même diagramme d'énergie les deux types d'effet isotopique stérique qui se superposent à l'effet isotopique hyperconjugatif (Fig. 3). Selon la géométrie de la cétone on pourra avoir l'un ou l'autre des deux états de transition.

Figure 3.



- $\Delta G_h^i$  représente la stabilisation par hyperconjugaison des cétones, normale et deutériée.
- $\Delta G_h^t$  correspond au reste d'hyperconjugaison dans l'état de transition
- $\Delta G_{s.a}$  traduit le gain de stabilisation en faveur du produit deutérié s'il intervient dans l'état de transition un effet stérique d'approche
- $\Delta G_{s.t}$  est la perte de stabilisation du produit deutérié s'il intervient un effet stérique de torsion.



En l'absence de contraintes stériques qui obligent le nucléophile à passer près d'un hydrogène en  $\alpha$ , il n'y aura pas d'effet stérique d'approche et l'effet isotopique sera donné par la relation

$$\Delta\Delta G^\ddagger = (\Delta G_h^i - \Delta G_h^t) - \Delta G_{s.t}$$

Par contre, si le carbonyle porte un groupe fortement encombrant, il se manifeste un effet stérique d'approche qui se traduit sur l'effet isotopique par la relation

$$\Delta\Delta G^\ddagger = (\Delta G_h^i - \Delta G_h^t) + \Delta G_{s.a.}$$

Si en première approximation, on suppose que la contribution hyperconjugative est la même sur les effets isotopiques observés dans les réactions d'addition de  $\text{NH}_2\text{OH}$  et de  $\text{SO}_3^{--}$  - ceci serait vrai si les états de transition occupaient le même emplacement -  $(\Delta G_h^i - \Delta G_h^t)$  représenterait l'effet isotopique observé dans la formation des combinaisons bisulfitiques.

Par suite, l'effet isotopique observé pour la réaction d'oximation sera moins important que celui obtenu dans l'addition de  $\text{SO}_3^{--}$  s'il intervient un facteur stérique de torsion, mais plus accusé s'il s'agit d'un facteur stérique d'approche.

Cette discussion préliminaire terminée, nous allons interpréter nos résultats expérimentaux. L'analyse des effets isotopiques nous servira à mieux comprendre les différences de réactivité.

Notre étude porte sur des cétones aliphatiques ou cyclaniques. Nous avons choisi certains de ces composés pour rechercher l'existence d'effets stériques d'approche représentant un facteur nouveau par rapport aux cas précédemment considérés.

Le tableau III rapporte l'ensemble de nos mesures.



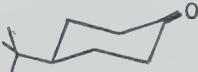
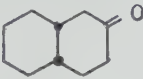
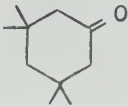
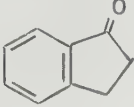
TABLEAU III

| Cétones                                                                                                                       | $10^{-4} k$<br>$M^{-1} \cdot mn^{-1}$ | $k^H / k^D$       | $\frac{\Delta \Delta G^\ddagger}{n}$ cal. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|
| $CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$                                                                               | 25,3                                  | 0,92 <sub>1</sub> | 8                                         |
| $CH_3-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$                                                                          | 31,6                                  | 0,94 <sub>3</sub> | 7                                         |
| $CH_3-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_2-CH_3$                                                                     | 51,2                                  | 0,97 <sub>3</sub> | 4                                         |
| $CH_3-CH_2-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$                                                                     | 17,7                                  | 0,91 <sub>7</sub> | 10                                        |
| $CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH-\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$                                        | 12,2                                  | 0,90 <sub>0</sub> | 15                                        |
| $CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C-\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$                                 | 1,11                                  | 0,87 <sub>3</sub> | 27                                        |
| $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} CH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH-\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$ | 0,082                                 | 0,95 <sub>3</sub> | 14                                        |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$                                                   | 12,3                                  | 0,83 <sub>7</sub> | 21                                        |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$                       | 0,988                                 | 0,79 <sub>4</sub> | 34                                        |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-CH_3$                                                                                         | 0,337                                 | 0,88 <sub>3</sub> | 24                                        |
| $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-CH_3$                                                                     | 0,118                                 | 0,87 <sub>5</sub> | 26                                        |
| $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-CH_3$                                                                             | 0,418                                 | 0,89 <sub>7</sub> | 21                                        |





TABLEAU III  
(Suite)

| Cétones                                                                             | $10^{-4} k \text{ M}^{-1} \text{ mn}^{-1}$ | $k^H / k^D$       | $\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n} \text{ cal.}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
|    | 5,78                                       | 0,84 <sub>5</sub> | 25                                               |
|    | 290                                        | 1,05 <sub>4</sub> | -8                                               |
|    | 341                                        | 1,04 <sub>8</sub> | -7                                               |
|    | 6,06                                       | 1,00 <sub>4</sub> | ~ 0                                              |
|    | 4,26                                       | 0,89 <sub>3</sub> | 17                                               |
|    | 5,98                                       | 0,86 <sub>7</sub> | 21                                               |
|   | 0,837                                      | 0,88 <sub>2</sub> | 37                                               |
|  | 0,0685                                     | 0,86 <sub>6</sub> | 42                                               |

Toutes les mesures ont été effectuées dans l'eau, à 25°,0 C, à pH = 2,00 (sauf pour les cyclohexanones, pH = 1,00).  $k$  est égal à  $k_{\text{exp}} / [\text{NH}_2\text{OH}]_{\text{libre}}$  (cf. p. 79). La précision sur le rapport  $k^H/k^D$  est de 5 sur le troisième chiffre après la virgule.  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  est la variation d'énergie d'activation entre produit normal et produit deutérié, rapportée à un hydrogène en  $\alpha$ . La précision sur  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  est meilleure que  $\pm 1$  calorie.



### III) - DISCUSSION DES EFFETS ISOTOPIQUES

En général il y aura une contribution hyperconjugative à l'effet isotopique qui sera, selon les cas, augmentée ou diminuée par l'un ou l'autre des effets stériques. La comparaison des effets isotopiques,  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ , mesurés dans la réaction d'oximation et dans la réaction d'addition de  $\text{SO}_3^{--}$  doit nous permettre de contrôler la participation des deux types d'effets stériques.

Nous mettrons ensuite en évidence l'effet stérique d'approche et nous examinerons quelques effets particuliers.

#### A) COMPARAISON AVEC LA REACTION D'ADDITION DE $\text{SO}_3^{--}$

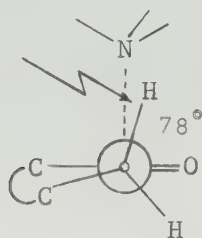
Nous avons rassemblé dans le tableau IV des cétones dont nous avons mesuré l'effet isotopique pour les deux réactions.

Tableau IV

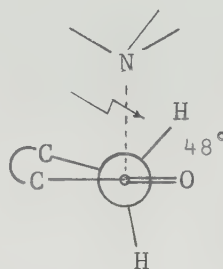
| Cétones                                                                             | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_{\text{NH}_2\text{OH}}$ | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_{\text{SO}_3^{--}}$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|  | 25                                                           | 33                                                       |
|  | - 8                                                          | 13                                                       |
|  | 21                                                           | 17                                                       |
| Me - CO - Me                                                                        | 8                                                            | 9                                                        |
| Me - CO - Et                                                                        | 7                                                            | 11                                                       |
| Et - CO - Et                                                                        | 4                                                            | 20                                                       |
| Me - CO - nPr                                                                       | 10                                                           | 16                                                       |
| $\emptyset$ - $\text{CH}_2$ - CO - $\text{CH}_3$                                    | 21                                                           | 14                                                       |



La cyclopentanone présente avec l'hydroxylamine un effet isotopique plus faible,  $\Delta\Delta G^\ddagger / n = 25$ , que celui observé avec l'ion sulfite :  $\Delta\Delta G^\ddagger / n = 33$ . Ceci est bien en accord avec nos hypothèses. En effet, cette cétone ne présente pas d'effets stériques lointains importants ; dans l'état de transition la molécule d'hydroxylamine doit être relativement près de la cétone. Les deux hydrogènes, en  $\alpha$  et  $\alpha'$ , font respectivement un angle de  $48^\circ$  et  $78^\circ$  avec le plan du carbonyle. Il peut donc intervenir un effet stérique de torsion entre la liaison partielle C-----N et ces liaisons C - H en  $\alpha$  (surtout avec celle qui fait un angle de  $78^\circ$ ). Nous avons vu qu'une telle interaction se traduit, sur l'effet isotopique, par une diminution de la valeur de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  que l'on obtiendrait si seule intervenait l'hyperconjugaison.



Projection selon  $C_2-C_1$



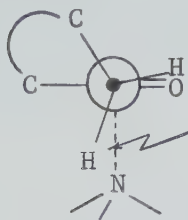
Projection selon  $C_1-C_5$

### Cyclopentanone

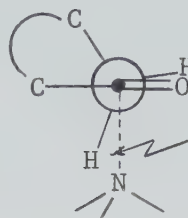
D'après la discussion que nous avons développée dans le premier chapitre, il est très probable que le pourcentage d'attaque équatoriale de l'hydroxylamine sur la cyclohexanone est prédominant. Pour une telle attaque, il n'y a pas d'effet stérique lointain susceptible de modifier l'angle d'attaque, mais il intervient un facteur stérique de torsion important dû aux deux hydrogènes axiaux en  $\alpha$ . Ces deux liaisons



C - H font avec le plan du carbonyle un angle de  $113^\circ$ . Elles sont donc



Projection selon  $C_2-C_1$



Projection selon  $C_1-C_6$

### Cyclohexanone

toutes deux dans une orientation très favorable à une interaction de torsion. L'effet stérique de torsion pour la cyclohexanone est sans aucun doute plus important que pour la cyclopentanone.

Si on suppose que la contribution hyperconjugative à l'effet isotopique est la même pour les deux réactions d'addition ( $NH_2OH$  et  $SO_3^{--}$ ), la contribution de l'effet stérique de torsion serait de 8 calories ( $33 - 25$ ) pour la cyclopentanone et de 21 calories ( $13 + 8$ ) pour la cyclohexanone. Cette différence de la contribution de l'effet stérique est compatible avec l'orientation des liaisons dans chacun des deux modèles.

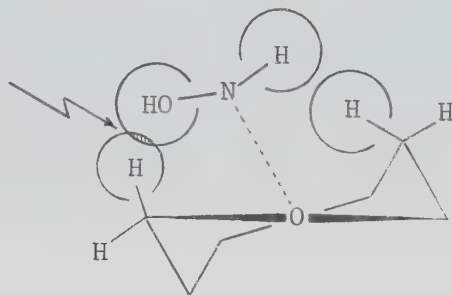
Le cas de la cycloheptanone est différent puisque l'effet isotopique observé avec l'hydroxylamine est plus important que celui observé avec l'ion sulfite : 21 contre 17 calories.

L'examen de la géométrie de la conformation stable de la cétone - géométrie qui est peu modifiée dans l'état de transition - montre





qu'il y a, quel que soit le côté d'attaque, un hydrogène pseudo-axial en  $\beta$  situé à une distance assez courte de la perpendiculaire au plan du carbonyle ( $\approx 1,7 \text{ \AA}$ ), pour modifier l'angle d'attaque et obliger la molécule d'hydroxylamine à passer près de l'hydrogène pseudo-axial en  $\alpha$ .



Cycloheptanone

L'effet stérique d'approche qui en résulte a donc tendance à augmenter la valeur de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ .

Les cétones aliphatiques donnent lieu à des résultats qui pourraient paraître surprenant de prime abord, mais qui sont à nos yeux significatifs. De fait, pour la série acétone, méthyléthylcétone et diéthylcétone, l'effet isotopique observé avec l'ion sulfite augmente dans cet ordre - 9, 11 et 20 calories - tandis qu'il diminue avec l'hydroxylamine : 8, 7 et 4 calories.

Cette inversion est la manifestation d'un effet isotopique stérique de torsion. Cet effet est faible, 1 calorie, pour l'acétone à cause de la mobilité de la molécule. Il est plus important pour la méthyléthylcétone (11 - 7 = 4 calories) et davantage encore pour la diéthylcétone (20 - 4 = 16 calories) à cause de la rigidité de plus en plus grande de ces deux dernières molécules.



La contribution de l'effet stérique de torsion pour la diéthylcétone est d'ailleurs assez comparable à celle observée pour la cyclohexanone, ce que l'on pouvait prévoir d'après la conformation stable des deux cétones.

La contribution moyenne à l'effet isotopique de l'effet stérique de torsion pour la méthylpropylcétone est plus élevée que pour la méthyléthylcétone, 6 calories au lieu de 4. Ceci est bien en accord avec l'existence d'une conformation pseudo-cyclique de la méthylpropylcétone, conformation que nous avons déjà mise en évidence par l'effet isotopique dans la réaction d'addition de  $\text{SO}_3^{--}$ .

La dernière comparaison que nous pouvons faire pour les effets isotopiques observés dans les deux réactions concerne la méthylbenzylcétone.

La réaction avec l'hydroxylamine est plus sensible à la substitution isotopique que celle avec l'ion sulfite. Ceci est dû à notre avis, à un effet de répulsion du groupe benzyle qui fait que la trajectoire d'attaque passe au voisinage du méthyle. La réaction est donc soumise à un effet stérique d'approche qui se traduit normalement par une augmentation de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ .

Cet effet stérique d'approche, que nous avons rencontré aussi avec la cycloheptanone, est un facteur d'un type nouveau que nous n'avons pas observé dans les réactions d'addition de l'ion sulfite et qui n'intervient pas non plus dans la réaction de réduction par l'ion borohydrure <sup>2</sup>, pour des raisons d'ailleurs que nous avons développées au début de cette discussion. Il nous a donc paru intéressant de faire une étude plus approfondie de ce type d'effet.



B) ETUDE DE L'EFFET STERIQUE D'APPROCHE

Pour mettre en évidence ce nouveau type d'effet nous avons songé à étudier trois séries de composés. Pour chaque série, nous avons choisi des modèles qui présentent un encombrement de plus en plus grand d'un même côté du carbonyle. Nous avons ainsi été amené à étudier des cétones aliphatiques, aromatiques et cyclaniques.

a) Méthylcétones aliphatiques

Si nos hypothèses sur l'effet stérique d'approche sont exactes, on peut penser que la contribution à l'effet isotopique du groupe méthyle d'une méthylcétone doit augmenter quand on augmente l'encombrement du reste de la molécule. En effet, plus le reste de la molécule sera volumineux, plus l'hydroxylamine devra, pour s'approcher du carbonyle, passer près du méthyle en  $\alpha$ . La réaction sera ainsi d'autant plus favorisée par la substitution isotopique. Pour contrôler ce fait, nous avons étudié la série des cétones qui figureront dans le tableau V. La partie de gauche de ce tableau indique le rapport des constantes de vitesse,  $k^H / k^D$ , l'effet isotopique moyen par deutérium sur la valeur de l'énergie d'activation  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ , et la contribution spécifique, par proton, du groupe méthyle  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_{-CH_3}$

Tableau V

| $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$                                                      | $k^H/k^D$         | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})$ | $(\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n})_{-CH_3}$ | $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R$                                                                  | $k^H/k^D$         | $\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{n}$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| $CH_3-CO-CH_3$                                                                                    | 0,92 <sub>1</sub> | 8                                     | 8                                             | —                                                                                                          | —                 | —                                   |
| $CH_3-CH_2-CO-CH_3$                                                                               | 0,94 <sub>3</sub> | 7                                     | 9                                             | $Et-CO-Et$                                                                                                 | 0,97 <sub>3</sub> | 4                                   |
| $\phi-CH_2-CO-CH_3$                                                                               | 0,83 <sub>7</sub> | 21                                    | 12                                            | $\phi-CH_2-CO-CH_2-\phi$                                                                                   | 0,80 <sub>7</sub> | 34                                  |
| $\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix} > CH - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - CH_3$ | 0,90 <sub>0</sub> | 15                                    | 16                                            | $\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix} CH - CO - CH \begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | 0,95 <sub>3</sub> | 14                                  |
| $\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix} > C - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - CH_3$  | 0,87 <sub>3</sub> | 27                                    | 27                                            | —                                                                                                          | —                 | —                                   |



Pour calculer cette dernière valeur, nous avons utilisé les résultats donnés par la partie droite du tableau. Ainsi par exemple, pour calculer la contribution à l'effet isotopique de l'hydrogène tertiaire de la méthylisopropylcétone, nous avons mesuré l'effet isotopique de la di-isopropylcétone.

méthylisopropylcétone :  $k^H / k^D = 0,900$

di-isopropylcétone :  $k^H / k^D = 0,953$

La contribution d'un proton tertiaire est donc  $\sqrt{0,953}$  d'où celle du groupe méthyle sera  $0,900 / \sqrt{0,953} = 0,922$  ce qui conduit, par hydrogène méthylrique, à  $(\Delta\Delta G^\ddagger / n)_{-CH_3} = 16$  calories.

Les résultats obtenus indiquent clairement que la participation d'un groupe méthyle sur l'effet isotopique peut présenter entre autre une origine stérique. Il nous semble difficile d'interpréter autrement l'augmentation continue de 8 à 27 calories observée pour  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  quand on passe de l'acétone à la pinacolone.

Il est aussi intéressant de discuter la variation de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  pour les cétones symétriques que nous avons étudiées.

Nous avons expliqué que la diminution de l'effet isotopique observé par hydrogène pour la diéthylcétone par rapport à l'acétone est attribuable à l'intervention d'un effet stérique de torsion plus marqué pour la diéthylcétone.

Par contre, dans le cas de la di-isopropylcétone et de la dibenzylcétone, les valeurs de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  sont nettement plus grandes que pour l'acétone.

Ces résultats traduisent l'intervention d'un effet stéri-





que d'approche pour les deux cétones.

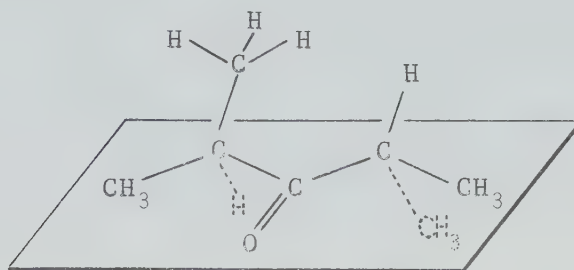


Figure 4.- Di-isopropylcétone

La conformation stable de la di-isopropylcétone est certainement telle que deux groupes méthyles sont situés dans le plan du carbonyle tandis que les deux autres se disposent de part et d'autre de ce plan pour réduire au maximum les contraintes stériques. Une telle conformation (Fig. 4) montre que, pour les deux sens d'attaque, la présence d'un méthyle presque perpendiculaire au plan repousse l'hydroxylamine vers l'hydrogène en  $\alpha$  voisin.

Il paraît plus difficile de faire des hypothèses sur la conformation stable de la dibenzylcétone. Cependant, l'étude de l'effet isotopique dans la réaction d'addition de l'ion sulfite sur la méthylbenzylcétone nous a permis de conclure que les hydrogènes du méthylène ont tendance à s'hyperconjuguer avec le cycle aromatique et non avec le carbonyle. On peut penser qu'il en est de même avec la dibenzylcétone de sorte que dans la conformation stable il est probable que les liaisons C - H des méthylènes font un angle de  $60^\circ$  avec le plan du cycle aromatique adjacent. L'orientation des groupes benzyles qui donne le moins d'interaction est telle que la liaison C = O est décalée par rapport à un angle  $\overline{\text{CCH}}$  (Fig. 5) et que deux liaisons C - H sont dans le plan du carbonyle, les



cycles aromatiques étant de part et d'autre de ce plan.

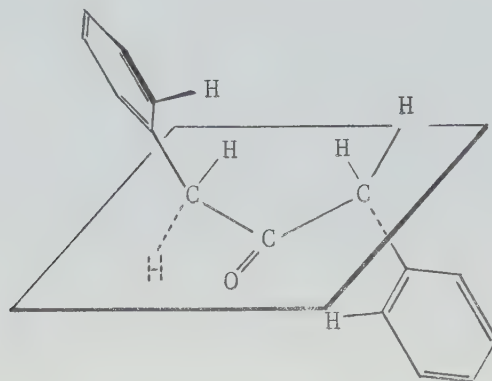


Figure 5.- Dibenzylcétone

Avec une telle configuration, les hydrogènes en ortho du groupe benzyle créent une gêne stérique et repoussent le nucléophile vers un hydrogène (ou deutérium) du méthylène opposé. Ce dernier atome est dans une situation très favorable à un effet stérique d'approche qui se traduit par une valeur élevée de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ .

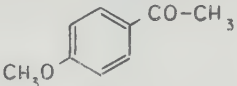
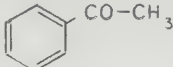
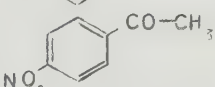
#### b) Méthylcétones aromatiques

D'après les résultats précédents, il apparaît qu'un groupe méthyle en  $\alpha$  d'une cétone peut exercer un effet stérique s'opposant à l'approche du nucléophile si l'autre substituant du carbonyle est encombrant. Nous avons pensé que le remplacement du groupe encombrant par un substituant exerçant une répulsion électrostatique entraînerait un phénomène semblable. Ainsi, pour l'acétophénone la présence du groupe phényle devait, selon nous, entraîner pour le méthyle un effet stérique plus important que celui observé pour l'acétone.



Pour confirmer nos hypothèses, nous avons également étudié la para-nitro et para-méthoxy-acétophénone. Les résultats obtenus sont donnés par le tableau VI. Nos hypothèses sont pleinement confirmées: la valeur de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  observée pour l'acétophénone, 24 calories, est nettement plus grande que celle observée pour l'acétone, 8 calories. Elle est semblable à celle trouvée pour la pinacolone : 27 calories. Pour cette raison, on peut dire que l'effet de répulsion électrostatique du nuage d'électrons  $\pi$  de l'acétophénone sur le nucléophile, est comparable à l'effet stérique du groupe tertio-butyle de la pinacolone.

Tableau VI

| Cétones                                                                                                                       | $k^H / k^D$       | $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
|  <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)C</chem>            | 0,87 <sub>5</sub> | 26                            |
|  <chem>c1ccccc1C(=O)C</chem>               | 0,88 <sub>3</sub> | 24                            |
|  <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)C</chem> | 0,89 <sub>7</sub> | 21                            |

Nous pensions qu'un substituant en para donneur (p-OCH<sub>3</sub>) ou attracteur (p-NO<sub>2</sub>) d'électrons, pouvait, en modifiant la charge du carbone du carbonyle, apporter un changement à l'hyperconjugaison du groupe méthyle. Dans ce cas on devrait s'attendre à une augmentation de  $\Delta\Delta G^\ddagger / n$  avec le groupe p-NO<sub>2</sub> et à une diminution avec le groupe p-OCH<sub>3</sub>. Or, on observe une variation faible, de l'effet isotopique, mais en sens inverse. Faut-il en conclure que le degré de l'hyperconjugaison est insensible à la variation de charge du carbone du carbonyle ? Il est

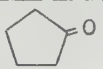
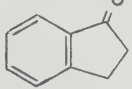


difficile de répondre à cette question. Peut-être qu'un facteur de nature inconnue vient à l'encontre de l'effet prévu !

### c) Cétones cyclaniques rigides

La mesure des effets isotopiques avec des systèmes rigides nous a paru un bon moyen pour confirmer mieux encore l'existence du facteur stérique d'approche. C'est pour cette raison que nous avons étudié le norcamphre et l' $\alpha$ -indanone que nous comparerons à la cyclopentanone.

Tableau VII

| Cétones                                                                             | $k^H / k^D$       | $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
|   | 0,84 <sub>5</sub> | 25                            |
|  | 0,88 <sub>2</sub> | 37                            |
|  | 0,86 <sub>6</sub> | 42                            |

Contrairement à ce que nous avons observé avec l'ion sulfite, le norcamphre donne avec l'hydroxylamine un effet isotopique nettement différent de celui obtenu avec la cyclopentanone.

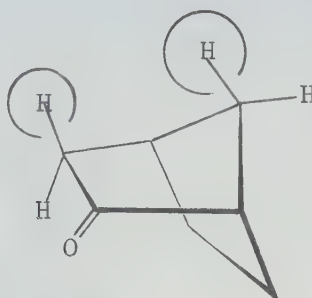
En effet, avec le norcamphre intervient dans la réaction d'oximation un effet stérique d'approche dû à l'hydrogène exo en  $\alpha$ . Indiquons d'abord que l'attaque sur le norcamphre est très certainement presque exclusivement exo. (en effet le camphre traité dans les mêmes conditions cinétiques que celles qui donnent un temps de demi-vie de 5 mn envi-





ron avec le norcamphre, ne donne aucun signe de réaction même après plusieurs heures). Or, une attaque exo est gênée, malgré tout, par l'hydrogène syn- en 7 (situé à  $\approx 1,7$  Å seulement de la perpendiculaire au plan du carbonyle). Dans l'état de transition l'hydroxylamine est donc déportée

Norcamphre



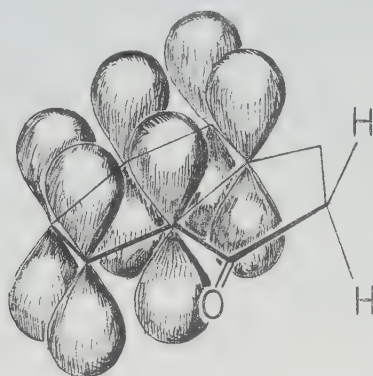
vers l'hydrogène exo en  $\alpha$  qui se trouve précisément "figé" dans une position très favorable à un effet stérique d'approche. Ceci explique l'effet isotopique particulièrement important observé avec le norcamphre.

Il serait intéressant de montrer la différence de contribution des deux hydrogènes en  $\alpha$  à l'effet isotopique, en étudiant des produits sélectivement mono-deutériés. Le produit mono-deutérié en endo donnerait certainement un effet isotopique inférieur à celui du produit mono-deutérié en exo. En effet, un hydrogène endo apporte seulement une contribution hyperconjugative à l'effet isotopique, tandis que l'hydrogène exo a non seulement la même contribution hyperconjugative, mais en plus une contribution stérique qui a tendance à augmenter  $\Delta\Delta G^\ddagger$ .

Dans le cas de l' $\alpha$ -indanone on observe un effet isotopique très grand, 42 calories, plus important que celui obtenu avec l'acétophénone.



Ceci est expliqué par le caractère absolument rigide de l' $\alpha$ -indanone. Sa conformation est telle que les deux hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle forment un angle de  $60^\circ$  avec le plan de la molécule, et à cause de la répulsion du nuage d'électrons  $\pi$  du cycle, exercent une interaction très importante avec le nucléophile dans l'état de transition. De plus, la géométrie du système, et sa rigidité, sont plus favorables à l'hyperconjugaison que dans le cas de la cyclopentanone.



### C) CAS PARTICULIERS

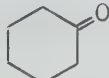
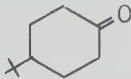
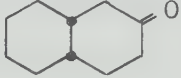
#### a) Etude de la tétraméthyl, 3,3,5,5-cyclohexanone

Cette cétone nous ayant conduit à des résultats surprenants dans le cas de la réaction avec l'ion sulfite, il nous a paru intéressant d'étudier son comportement vis-à-vis de l'hydroxylamine. Afin de mieux différencier son cas nous avons aussi étudié la tertiobutyl-4-cyclohexanone et la cis- $\beta$ -décalone.

La cyclohexanone et la tertiobutyl-4-cyclohexanone donnent le même effet isotopique direct que nous avons attribué à la participation d'un important effet stérique de torsion. Leurs comportements identiques sont d'ailleurs prévisibles.



Tableau VIII

| Cétones                                                                           | $k^H / k^D$       | $\Delta\Delta G^\ddagger / n$ |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
|  | 1,05 <sub>4</sub> | - 8                           |
|  | 1,04 <sub>8</sub> | - 7                           |
|  | 1,00 <sub>4</sub> | $\approx$ 0                   |
|  | 0,89 <sub>3</sub> | + 17                          |

La tétraméthyl-3,3,5,5, cyclohexanone présente par contre un effet isotopique inverse important. Il nous semble difficile d'expliquer ce résultat si on admet que ce composé existe sous forme chaise. Par contre, ainsi que nous avons été amené à le faire dans le cas de la réaction avec  $\text{SO}_3^{--}$ , si l'on suppose que la conformation stable est une forme croisée (Fig. 6), les deux côtés d'attaque sont analogues.

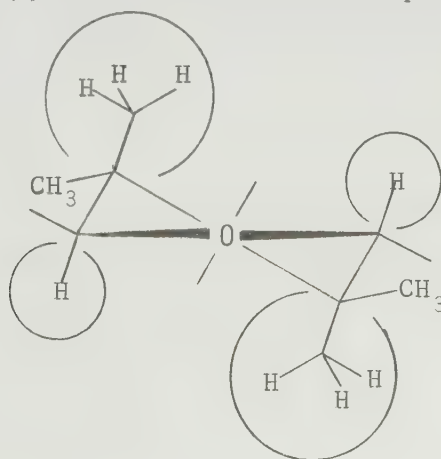


Figure 6.



Un groupe méthyle pseudo-axial en  $\beta$  crée un encombrement stérique important qui oblige l'hydroxylamine à se rapprocher de l'hydrogène pseudo-axial en  $\alpha$ .

Ainsi, il n'intervient plus, comme dans le cas de la cyclohexanone, un effet stérique de torsion qui tend à donner un effet isotopique direct, mais un effet stérique d'approche qui s'ajoute à l'effet hyperconjugatif pour donner un effet isotopique inverse.

Il apparaît donc, d'après les valeurs des effets isotopiques observés aussi bien avec  $\text{SO}_3^{--}$  qu'avec  $\text{NH}_2\text{OH}$ , qu'il est impossible d'envisager pour la tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone, une autre conformation que la forme croisée.

REMARQUE : assez curieusement, la cis- $\beta$ -décalone présente un effet isotopique plus faible que la cyclohexanone. Cette observation a déjà été faite dans le cas de la réaction d'addition de l'ion borohydrure. Il nous est difficile d'en donner une explication. Ce résultat est-il dû à la participation d'une forme croisée ou à la présence des deux conformations, stéroïde et non-stéroïde ?

#### b) Influence du pH sur l'effet isotopique :

Les constantes de vitesse que nous avons mesurées sont des constantes composites qui tiennent compte de l'intervention possible d'un mécanisme acido-catalysé :

$$k = k_1 + k_1' [ \text{H}^+ ]$$

Il nous a paru important de vérifier si l'effet isotopique était sensible au pH du milieu. Nous avons donc déterminé cette valeur à divers pH pour l'acétone, la cyclohexanone et l'acétophénone (tableau X).





Tableau IX

| Cétones       | $k^H / k^D$       |                   |                   |                   |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|               | pH = 0            | pH = 1            | pH = 2            | pH = 3            |
| Acétone       | 0,92 <sub>2</sub> | 0,92 <sub>3</sub> | 0,92 <sub>1</sub> | —                 |
| Cyclohexanone | 1,03 <sub>1</sub> | 1,05 <sub>4</sub> | —                 | —                 |
| Acétophénone  | —                 | —                 | 0,88 <sub>3</sub> | 0,87 <sub>0</sub> |

Les résultats obtenus montrent que l'effet isotopique ne varie pas de façon importante dans le domaine de pH où nous avons opéré. Ceci indique soit que l'effet isotopique est le même pour la réaction acido-catalysée que pour la réaction non catalysée, soit que le mécanisme par catalyse acide est peu important au voisinage de pH = 2.

#### IV) - REACTIVITE DES CETONES VIS-A-VIS DE L'HYDROXYLAMINE

Il est assez difficile de comparer les constantes de vitesse observées à un même pH. En effet, la participation du mécanisme acido-catalysé n'est pas forcément la même pour toutes les cétones que nous avons étudiées. Néanmoins, sous réserve que la catalyse acide intervient peu à pH = 2, ce qui est probable, nous pouvons commenter nos résultats, sans pour autant pouvoir discuter de trop faibles variations de vitesse.

L'étude de l'effet isotopique dans la réaction d'oximation nous a permis de mettre en évidence la sensibilité de la réaction aux effets stériques lointains, mais aussi aux effets stériques à courte distance provoqués par les hydrogènes en  $\alpha$ .



La contribution stérique des hydrogènes en  $\alpha$  peut avoir deux origines, soit un effet stérique de torsion, soit un effet stérique d'approche.

D'autre part, l'intervention de la stabilisation par hyperconjugaison est un facteur important dans la réactivité.

Nous insistons sur le fait que la détermination des effets isotopiques permet de montrer la participation de l'hyperconjugaison et de facteurs stériques, de torsion ou d'approche, sur la réactivité, mais elle ne donne aucun ordre de grandeur de ces différents facteurs. On peut cependant faire une étude comparative de la réactivité d'après le sens de variation de chacune des contributions.

Les contributions stériques à l'effet isotopique doivent se manifester aussi sur la réactivité et il doit être possible d'établir un parallélisme. Le tableau X est particulièrement significatif à cet égard.

Il montre la diminution régulière de la réactivité de méthylcétones lorsque l'effet isotopique du groupe méthyle augmente : c'est-à-dire l'évolution de la réactivité en fonction de l'effet stérique d'approche, à courte distance ou à longue distance.

Un résultat curieux concerne la série acétone, méthyléthylcétone et diéthylcétone pour laquelle la réactivité augmente dans le même sens. En raisonnant en termes d'effets stériques, inductifs ou hyperconjugatifs, on devrait trouver l'ordre inverse.



Pour cette série, la variation des effets inductifs est relativement grande et il est possible que l'importance du mécanisme acido-catalysé varie suffisamment d'une cétone à l'autre pour conduire à l'ordre de réactivité trouvé.

Tableau X

| Cétones                                          | $(\Delta\Delta G^\ddagger/n)_{-\text{CH}_3}$ | $10^{-3} k_{\text{rel.}}$ à pH = 2,00 |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3$          | 8                                            | 253                                   |
| $\phi - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$   | 12                                           | 123                                   |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ | 16                                           | 122                                   |
| $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$  | 27                                           | 11,1                                  |
| $\text{pNO}_2-\phi-\text{CO}-\text{CH}_3$        | 21                                           | 4,18                                  |
| $\phi - \text{CO} - \text{CH}_3$                 | 24                                           | 3,37                                  |
| $\text{pCH}_3-\phi-\text{CO}-\text{CH}_3$        | 26                                           | 1,18                                  |



## CONCLUSION

-----

La détermination des effets isotopiques cinétiques secondaires du deutérium, dans les réactions d'addition de l'ion sulfite et de l'hydroxylamine sur les cétones, nous a permis de mettre en évidence ou de préciser :

- l'existence d'une stabilisation des composés carbonylés par hyperconjugaison
- le rôle important joué par le nucléophile sur la réactivité d'une cétone
- l'intervention, dans certains cas, d'un "effet stérique d'approche" à courte distance dû aux hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle.

La stabilisation par hyperconjugaison est un phénomène important qui a été le plus souvent ignoré.

Cependant, la prise en considération d'un tel phénomène permet d'expliquer la conformation stable des composés carbonylés. On a même suggéré <sup>2</sup> que la cyclohexanonedione-1,4 adopte une forme croisée du cycle, parce qu'elle est plus favorable à l'hyperconjugaison (avec une telle conformation, quatre liaisons C-H sont perpendiculaires au plan d'un carbonyle, et les quatre autres font un angle de 30°).





Si une cyclohexanone se met sous forme croisée, son énergie augmente à cause d'interactions de torsion plus grandes pour les liaisons  $C_3 - C_4$  et  $C_4 - C_5$ , mais cette augmentation est en partie compensée par une meilleure stabilisation par hyperconjugaison.

Ainsi, la différence de stabilité entre la forme croisée et la forme chaise, qui est de 5 à 6 kcal/mole environ pour le cyclohexane <sup>104</sup>, <sup>105</sup>, est seulement de 2,7 kcal/mole pour la cyclohexanone <sup>104</sup>, <sup>106</sup>. L'écart plus faible, enregistré pour la cétone, a été expliqué <sup>79</sup> en considérant que les interactions de torsion sont plus importantes dans la forme croisée du cyclohexane que dans celle de la cyclohexanone. Sans rejeter cette explication, nous pensons qu'elle ne traduit qu'une partie de la réalité et qu'il s'ajoute un facteur hyperconjugatif.

Ce gain de stabilisation par une meilleure hyperconjugaison est aussi en faveur d'une forme croisée de la tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone. Par rapport à la forme chaise il y a augmentation de la stabilisation, par hyperconjugaison et par disparition des interactions diaxiales 3-5 de deux méthyles.

Le gain de stabilité ainsi obtenu est probablement supérieur à la perte de stabilité due à une augmentation des interactions de torsion.

Le phénomène d'hyperconjugaison qui se produit dans l'état initial, intervient donc toujours sur la réactivité quel que soit le nucléophile.

Toutes choses égales par ailleurs, la réactivité d'une cétone sera d'autant plus faible que sa conformation se prêtera mieux à une meilleure stabilisation par hyperconjugaison. Ceci est bien vérifié



pour la réaction d'addition de l'ion sulfite, puisque dans ce cas le facteur hyperconjugatif est généralement plus important que les autres.

La deuxième conclusion à laquelle nous amène notre travail est que le nucléophile joue un rôle important dans le déroulement d'une réaction. En effet, selon la grosseur, la charge et la géométrie du nucléophile, l'emplacement de l'état de transition sur le chemin réactionnel sera différent. Par suite les mêmes facteurs n'interviendront pas avec la même intensité pour des réactions différentes. Ainsi, pour une réaction dont l'état de transition ressemble beaucoup à la cétone, c'est-à-dire dans lequel le nucléophile est loin du carbonyle, les effets stériques à courte distance seront faibles, sinon nuls. Par contre, si l'état de transition ressemble au produit, pour discuter les valeurs des constantes de vitesse, il est indispensable de faire intervenir des effets stériques d'interaction de non liaison.

Dans le premier cas, le terme hyperconjugatif sera moins important que dans le second.

Nous avons indiqué dans la première partie comment l'orientation des réactions d'addition sur la tertibutyl-4-cyclohexanone et la valeur du coefficient  $\rho$  de HAMMETT traduisaient une variation de la position de l'état de transition selon le nucléophile.

De même la différence de réactivité de deux cétones doit dépendre du nucléophile et doit traduire la variation de l'état de transition. Par exemple nous avons rassemblé dans le tableau I les valeurs des rapports de constantes de vitesse de la cyclohexanone comparée à la cyclopentanone, à la cycloheptanone et à l'acétone, pour les réactions d'addition de l'ion sulfite, de l'hydroxylamine, de l'ion cyanure <sup>1</sup> et de



l'ion borohydrure <sup>2, 3</sup>

Tableau I

|                                       | $\text{SO}_3^{--}$ | $\text{NH}_2\text{OH}$ | $\text{CN}^-$ | $\text{BH}_4^-$ |
|---------------------------------------|--------------------|------------------------|---------------|-----------------|
| $k_{\text{C}_6} / k_{\text{C}_5}$     | 15                 | 23                     | 24            | 46              |
| $k_{\text{C}_6} / k_{\text{C}_7}$     | 12                 | 23                     | 50            | 158             |
| $k_{\text{C}_6} / k_{\text{acétone}}$ | 2,5                | 5,5                    | 14            | 20              |

L'évolution de ces rapports selon le nucléophile illustre bien le déplacement de l'état de transition d'une réaction à l'autre.

Le rapport  $k_{\text{C}_6} / k_{\text{C}_7}$  est celui qui varie le plus, certainement parce que les facteurs qui différencient la réactivité des deux cétones jouent dans le même sens et augmentent d'intensité lorsque l'état de transition se rapproche de l'état final.

Nous pensons que la valeur de ce rapport pourrait également servir de critère pour avoir une idée de l'emplacement de l'état de transition.

Nous avons suggéré aussi, dans le premier chapitre, que pour un nucléophile donné, la position de l'état de transition pouvait dépendre de la cétone considérée.



Dans une telle éventualité, il nous semble difficile de comparer la réactivité, et plus encore, les effets isotopiques, de cétones n'ayant pas des états de transition comparables.

Pour vérifier la validité de nos discussions, il nous est nécessaire de contrôler que toutes les cétones que nous avons étudiées passent par des états de transition très semblables. Pour cela, nous avons cherché, dans le cas de la réaction d'addition de  $\text{SO}_3$ , s'il existait une relation linéaire entre  $\log k$  et  $\log K$ , soit encore une relation du type

$$\delta\Delta G^\ddagger = \alpha\delta\Delta G^\circ$$

Effectivement, si une telle corrélation existe, cela signifie que l'influence des divers facteurs susceptibles d'intervenir dans la réactivité se fait sentir proportionnellement, de manière comparable, pour tous les composés qui s'alignent <sup>10</sup>, c'est-à-dire que ce sont les mêmes facteurs qui interviennent dans la réactivité de ces composés. Ceci est très important dans la discussion des effets isotopiques.

Nous avons fait un calcul de coefficient de corrélation sur les quinze cétones que nous avons étudiées, puis sur les douze cétones obtenues en éliminant la cyclopentanone, la cyclobutanone, et la méthylbenzylcétone (c'est-à-dire les cétones dont les points représentatifs s'écartent le plus de la droite moyenne). Les résultats sont donnés dans le tableau II.

Il apparaît donc que pour douze cétones il existe une corrélation très étroite, ce qui nous fait penser que les états de transition sont très semblables.





Tableau II

| Nombre de cétones | Coefficient de corrélation | $\alpha$ |
|-------------------|----------------------------|----------|
| 15                | 0,83                       | 0,45     |
| 12                | 0,99                       | 0,49     |

Par contre, la cyclopentanone, la cyclobutanone et la méthylbenzylcétone s'écartent un peu de la droite de régression et il est à craindre que leurs états de transition ne se placent pas au même endroit du chemin réactionnel.

Un dernier point important concerne la valeur de  $\alpha$ . La pente de la droite indique la tendance qu'a l'état de transition de ressembler, du point de vue énergétique, soit à l'état initial, soit à l'état final. En effet, ainsi que l'indiquent LEFFLER et GRUNWALD <sup>101</sup>, les facteurs qui déterminent les stabilités de l'état initial et de l'état final, se retrouvent, pondérés, dans l'état de transition qui est intermédiaire. Si nos hypothèses sont exactes, la valeur de  $\alpha$  doit varier avec le nucléophile dans l'ordre  $\text{SO}_3^{--} < \text{NH}_2\text{OH} \ll \text{CN}^-$ .

A partir des résultats de la littérature concernant les constantes de vitesse et d'équilibre dans les réactions d'addition de  $\text{NH}_2\text{OH}$  <sup>107</sup> et de  $\text{CN}^-$  <sup>1</sup>, nous avons obtenu les valeurs suivantes : (tableau III)



Tableau III

| Nucléophile            | Nombre de cétones | Coefficient de<br>Corrélation | $\alpha$ |
|------------------------|-------------------|-------------------------------|----------|
| $\text{SO}_3^{--}$     | 12                | 0,99                          | 0,49     |
| $\text{NH}_2\text{OH}$ | 7                 | 0,99                          | 0,56     |
| $\text{CN}^-$          | 17                | 0,95                          | 0,74     |

La valeur de  $\alpha$  varie bien dans le sens que nous avons prévu. Ce résultat ne peut être fortuit. Il est une preuve supplémentaire en faveur du déplacement de l'état de transition selon le nucléophile.

Il convient de remarquer qu'une valeur de  $\alpha$  voisine de 0,5 signifie seulement que pour deux cétones données, la différence des énergies libres de l'équilibre de dissociation se retrouve à 50 % dans les états de transition.

En d'autres termes, si on représente sur un diagramme (fig.1) les deux profils énergétiques, en ramenant les deux états initiaux au même niveau énergétique, la différence d'énergie des états de transition représentera la moitié de la différence d'énergie des produits

$$\delta\Delta G^\ddagger = \frac{1}{2} \delta\Delta G^P$$

Peut-on en conclure que l'état de transition est à moitié du chemin réactionnel ?



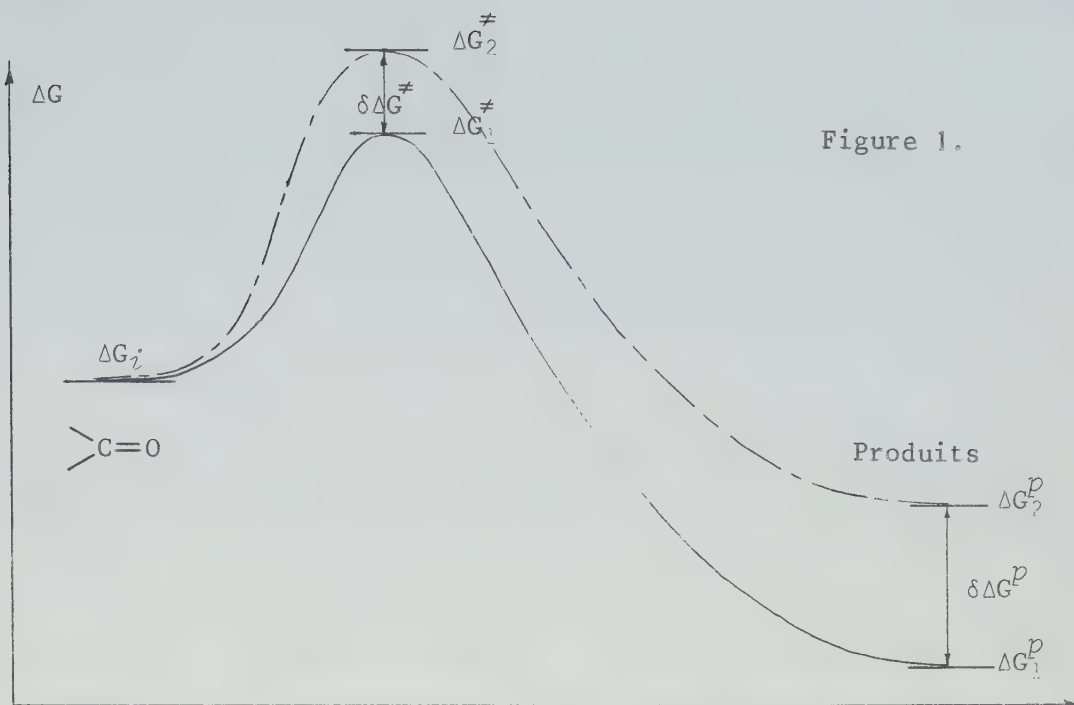


Figure 1.

Tout dépend du paramètre que l'on adopte pour définir le degré d'avancement de la réaction.

Il y a plusieurs possibilités en effet pour choisir l'échelle des abscisses.

L'avancement de la réaction à l'état de transition peut être exprimé

- par le pourcentage de caractère  $p$  de l'orbitale du carbone central ;
- par la variation relative de la charge de l'atome de carbone (que l'on peut apprécier à partir de la valeur du  $\rho$  de HAMMETT)
- par la variation relative des angles dièdres des liaisons C-H en  $\alpha$  avec la liaison C-O.
- par la valeur du coefficient  $\alpha$  de la relation  $\delta \log k = \alpha \delta \log K$
- par la variation de l'angle  $\text{C}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}$  qui passe de  $120$  à  $110^\circ$ .



Le paramètre qui est le mieux adapté à une discussion des facteurs intervenant dans la réactivité, est certainement la variation relative des angles dièdres. C'est celui qui permet de juger des modifications géométriques qu'a subies la cétone dans l'état de transition et donc d'apprécier l'importance des facteurs hyperconjugatifs ou stériques.

Dans le cas de la réaction d'addition de  $\text{SO}_3^{--}$ ,  $\alpha = 0,49$ . Cette valeur indique que les différences d'énergies libres de la réaction équilibrée se retrouve à 50 % dans l'état de transition. Or, nous avons trouvé qu'entre l'état initial et l'état de transition, la perte de stabilisation par hyperconjugaison est de 45 % environ. La comparaison de ces deux valeurs confirme pleinement l'idée que nous avons sur la prépondérance du facteur hyperconjugatif dans cette réaction. Toutefois, un calcul approché, nous a permis de montrer que même avec une perte de stabilisation par hyperconjugaison aussi importante, la variation relative des angles dièdres est inférieure à 25 %.

Il convient donc d'être très prudent sur la façon de définir la position de l'état de transition.

Enfin, si l'étude des effets isotopiques dans la réaction d'addition de l'ion sulfite permet de préciser l'importance du facteur hyperconjugatif, les effets isotopiques observés dans la réaction d'oxydation, font apparaître des "facteurs stériques d'approche" à courte distance.

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans les réactions d'addition de l'ion cyanure <sup>1</sup> ou de l'ion borohydrure <sup>2</sup>, nous fait penser que, contrairement à ce qui était admis <sup>10, 11</sup>, la position de l'état de transition dépend du nucléophile - quelquefois aussi de la





cétone pour un nucléophile donné - de même que les facteurs qui conditionnent la réactivité.

Deux points particuliers nous semblent mériter un examen détaillé :

- l'étude de l'effet isotopique dans les réactions d'addition de l'ion cyanure ou de l'ion acétylure, pour lesquels l'état de transition est sûrement intermédiaire entre ceux des réactions d'addition de l'hydroxylamine et de l'ion borohydrure.

- L'étude des effets isotopiques obtenus en substituant par des deutériums des hydrogènes situés loin du centre réactionnel, mais voisins de la direction d'attaque du nucléophile.

Il serait ainsi possible de compléter nos hypothèses sur le déplacement de l'état de transition, et d'apprécier l'importance des facteurs stériques à longue distance en fonction de la nature du nucléophile.



# PARTIE - EXPERIMENTALE

-----

## I) - OBTENTION DES PRODUITS

- A) *Synthèse*
- B) *Purification*
- C) *Deutériation*
- D) *Préparation des combinaisons bisulfiteiques*

## II) - ETUDE CINETIQUE DE LA FORMATION ET DE LA DECOMPOSITION DES COMBINAISONS BISULFITEIQUES

- A) *Réaction de décomposition*
  - Conditions expérimentales
  - Préparation d'une cinétique
  - Traitement des données cinétiques
  - Précision des mesures
  - Cas particulier de la t-Bu-4-cyclohexanone
- B) *Constante d'équilibre de dissociation*

## III) - ETUDE CINETIQUE DE LA FORMATION D'OXIMES

- A) *Conditions expérimentales*
- B) *Préparation d'une cinétique*
- C) *Traitement des données cinétiques*
- D) *Précision des mesures*



## PARTIE EXPERIMENTALE

-----

### I) - OBTENTION DES PRODUITS

#### A) SYNTHESE

La plupart des cétones que nous avons étudiées sont des produits commerciaux faciles à obtenir. Nous ne mentionnons que les composés que nous avons préparés.

-Pinacolone : préparée selon la méthode décrite par VOGEL<sup>108</sup>

-Tertiobutyl-4-cyclohexanone : obtenue par oxydation chromique du tertiobutyl-4-cyclohexanol d'après la méthode de BROWN et GARG<sup>109</sup>

-Cis-décalone-2 : l'hydrogénation sous pression du  $\beta$ -naphtol conduit au mélange des quatre  $\beta$ -décalols. Par recristallisation dans l'éther de pétrole de la partie solide on arrive à isoler l'isomère de configuration cis-cis dont le point de fusion est de 105°.

L'oxydation chromique de cet alcool conduit à la cis-décalone-2.

-Diméthyl-4,4-cyclohexanone

On obtient ce produit en trois étapes.

La première étape consiste à préparer la diméthyl-4-4-cyclohexène-2-one par la méthode de ELIEL et LUKACH<sup>110</sup>, en condensant en présence de potasse alcoolique, la méthylvinylcétone sur l'isobutyraldéhyde.



La réaction de BIRCH effectuée sur cette cétone conjuguée conduit à un mélange de cétone et d'alcool saturés. Le mélange est oxydé en diméthyl-4,4-cyclohexanone ( $pE_b = 73^\circ / 15 \text{ mm}$ )

-Tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone

Nous avons utilisé une méthode analogue à celle de FETI-ZON<sup>111</sup>. On fait agir l'iodure de méthyl magnésium sur l'isophorone en présence d'acétatecuivrique en utilisant du THF comme solvant.

B) PURIFICATION

- La plupart des produits ont été soigneusement distillés sur une colonne à bande tournant, avec un taux de reflux important.

- Certains composés ont été purifiés par sublimation. Ce fut le cas notamment de la tertiobutyl-4-cyclohexanone, du norcamphre, de la tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone.

- La purification par recristallisation a été utilisée pour la dibenzylcétone et certaines acétophénones substituées.

- Quelques cétones non deutériées, comme les para et méta-hydroxy-acétophénones ou la méta-nitroacétophénone, ont été purifiées par chromatographie sur colonne.

- Notons enfin que dans certains cas - diméthyl-4,4,cyclohexanone ou tétraméthyl-3,3,5,5-cyclohexanone - afin d'éliminer toute trace de cétone conjuguée, nous avons préparé la combinaison bisulfite sur le produit brut. Seule la cétone saturée donne un produit d'addition qui est hydrolysé en milieu neutre, puis purifié.





### C) DEUTERATION

Nous avons utilisé deux techniques :

- Méthode par échange direct : nous avons utilisé le procédé décrit par STREITWIESER<sup>112</sup> et repris par LOWN<sup>113</sup>

Ce procédé consiste à porter à reflux pendant environ 48 heures un mélange 0,1 M en cétone et 0,25 M en D<sub>2</sub>O dans 100 ml de dioxanne anhydre contenant 1 g de carbonate de potassium et 1 g de chlorure de sodium.

On élimine l'eau que l'on renouvelle par une quantité égale de D<sub>2</sub>O titrant 99,7 % de deutérium.

Cinq ou six échanges semblables sont nécessaires.

Qualitativement on obtient des produits bien deutériés, mais le rendement quantitatif autant en cétone qu'en eau lourde est assez mauvais. Pour des quantités plus faibles de cétone et dans la mesure où l'énamine de la cétone se fait bien, nous avons utilisé la méthode suivante :

- Deutération du sel d'énamonium : nous avons amélioré la méthode de SCHAEFER et WEINBERG<sup>114</sup>

L'énamine de la cétone est préparée en portant à reflux une solution benzénique contenant 0,2 mole de cétone pour 0,25 mole de morpholine ou de pipéridine et 0,5 g d'acide paratoluènesulfonique. Le ballon est muni d'un séparateur d'eau. Lorsqu'il ne se forme plus d'eau, on ajoute le plus lentement possible de l'eau lourde à 99,7 % de deutérium.

Cette eau s'échange avec le sel d'énamonium en solution dans le benzène et comme le reflux est maintenu, elle est entraînée vers le séparateur d'eau. En procédant ainsi on réalise un échange deutérium-



hydrogène rapide et continu. Lorsqu'une quantité suffisante d'eau lourde a été employée, on chasse le benzène.

Le sel d'énamonium restant est hydrolysé lentement sous agitation et à 0°C par un mélange ( $\text{SOCl}_2 + \text{D}_2\text{O}$ ). La cétone deutériée est extraite avec du pentane et purifiée.

L'intérêt de cette méthode est d'être rapide et d'avoir un rendement meilleur par rapport à la quantité d'eau lourde utilisée. Cependant, elle n'est applicable qu'aux cétones dont l'énamine se fait bien.

#### - Deutération sélective de la méthylbenzylcétone

Afin d'obtenir un produit surtout deutérié sur le méthyle, nous avons joué sur les vitesses d'échanges différentes des deux types d'hydrogène.

Un gramme de cétone pentadeutériée a été mis en solution dans un mélange  $\text{H}_2\text{O}$  / dioxanne 50/50 en milieu acide.

L'échange a été suivi en étudiant le spectre R.M.N. de la 2-4 DPN recristallisée, obtenue sur une aliquote du mélange réactionnel. L'échange a été arrêté lorsqu'il ne restait plus que 10 % de deutérium sur le méthylène et 80 % sur le méthyle.

#### - Détermination de la teneur en deutérium

Le pourcentage de deutérium a été déterminé par étude des spectres R.M.N. de la cétone ou de son oxime. Pour la plupart des cétones que nous avons deutériées, le pourcentage de deutérium était supérieur à 98-99 % (il y avait disparition complète du signal correspondant).



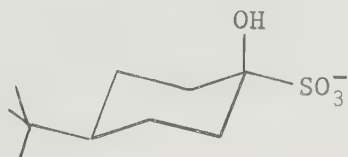
Nous avons contrôlé que dans les conditions cinétiques que nous avons utilisées, le temps de demi-vie de la réaction d'échange était très grand devant celui de la réaction étudiée.

#### D) PREPARATION DES COMBINAISONS BISULFITIQUES

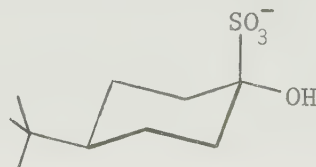
Elles sont obtenues par action sur la cétone d'une solution saturée de métabisulfite de sodium R.P. dans un mélange eau/alcool 60/40. Le mélange est agité violemment. Après un léger échauffement du milieu, la combinaison bisulfitique précipite. Le précipité peut être recristallisé dans un mélange eau-méthanol 40/60 ou simplement lavé abondamment à l'alcool puis à l'éther pour éliminer toute trace de cétone libre. Dans ce dernier cas il peut rester des traces de sulfite de sodium qui ne gêne pas d'ailleurs pour les mesures. Quel que soit le procédé utilisé nous avons remarqué que le produit obtenu contient toujours de 5 à 15 % d'eau, et ce, de façon non stoechiométrique et non reproductible. Nous devons en tenir compte pour la détermination des constantes d'équilibre (pour avoir un échantillon homogène il est nécessaire de pulvériser finement les cristaux).

#### - Cas particulier de la tertiobutyl-4-cyclohexanone

L'action d'une solution saturée de métabisulfite de sodium sur la tertiobutyl-4-cyclohexanone conduit à la formation des deux produits d'addition :



(I)



(II)



L'isomère (I) résulte d'une attaque équatoriale, l'isomère (II) d'une attaque axiale.

Des mesures cinétiques préliminaires sur le mélange brut nous ont montré qu'un des deux isomères se forme dans des proportions d'environ 10 % et se décompose plus rapidement ( $\approx 10$  fois) que le second.

La recristallisation du mélange dans l'eau-méthanol (40-60) donne un seul produit : l'isomère à décomposition lente.

Il nous reste à déterminer la structure des deux isomères : pour cela nous avons comparé les spectres infra-rouge en pastille de KBr des deux tertiobutyl-4-cyclohexanols cis et trans, du mélange des deux isomères (I) et (II) et de l'isomère à décomposition lente.

Dans le spectre du tertiobutyl-4-cyclohexanol cis, à hydroxyle axial, nous avons retrouvé les bandes signalées par CHIURDOGLU et MASSCHELEIN<sup>115</sup>, situées à 1030, 1008, 959 et  $926\text{ cm}^{-1}$ . La bande la plus intense, à  $959\text{ cm}^{-1}$ , a été attribuée<sup>115,116</sup> à la vibration d'élongation de la liaison C-O. Dans le spectre du tertiobutyl-4 cyclohexanol trans, à hydroxyle équatorial, nous retrouvons les bandes à 1069, 1039, 1010, 983 et  $963\text{ cm}^{-1}$ . A  $1069\text{ cm}^{-1}$ , la bande la plus intense a été attribuée à la vibration de l'élongation de la liaison C-O.

Dans le spectre de l'isomère à décomposition lente, nous trouvons dans cette région une série de bandes à 1032, 1013, 969 et  $930\text{ cm}^{-1}$ , la bande la plus intense étant celle à  $969\text{ cm}^{-1}$ . Elle est certainement due à une liaison C-O axiale. Il semble donc que l'isomère "lent" isolé par recristallisation soit l'isomère (I) dans lequel l'hydroxyle est axial.





Dans le spectre du mélange des deux isomères, outre les bandes appartenant à l'isomère (I), nous trouvons deux bandes à 1040 et  $982\text{ cm}^{-1}$  trouvées dans le tertio-butyl-4 cyclohexanol trans à hydroxyle équatorial. Malheureusement, à  $1074\text{ cm}^{-1}$  une bande intense S-O, masque la présence de la bande C-O équatoriale. Cette bande S-O, possède toutefois un épaulement à  $1086\text{ cm}^{-1}$ , épaulement qui n'existe pas dans le spectre du produit "lent" pur, cet épaulement pourrait indiquer la présence d'une bande correspondant à la vibration C-O équatoriale. Enfin, à 1013 et  $969\text{ cm}^{-1}$ , il y a superposition des bandes appartenant à chacun des deux isomères.

Si nos attributions sont correctes, on remarque que les bandes des vibrations de valence des liaisons C-O ont des fréquences un peu plus élevées dans les combinaisons bisulfiteques que dans les alcools correspondants :

$969\text{ cm}^{-1}$  dans (I) au lieu de 959 dans le tertio-butyl-4-cyclohexanol cis et  $1086\text{ cm}^{-1}$  dans (II) au lieu de 1069 dans le tertio-butyl-4 cyclohexanol trans.

Il aurait été surprenant qu'il en soit autrement : la présence dans les combinaisons bisulfiteques d'un groupe gem -  $\text{SO}_3^-$  très électro-négatif et encombrant, modifie certainement les constantes de force des liaisons.

Il nous semble établi, avec une certitude raisonnable, que l'isomère "lent" est l'isomère (I) à hydroxyle axial.

Cette conclusion est en accord avec les mesures cinétiques ; il est normal de trouver que l'ion  $\text{SO}_3^{--}$  attaque préférentiellement en équatorial et que l'isomère le plus abondant soit celui à - OH axial ; l'hydro-



xysulfonate à  $-\text{SO}_3^-$  axial doit être beaucoup moins stable que l'autre isomère car le groupe  $-\text{SO}_3^-$  est certainement plus gros que le groupe  $-\text{OH}$  ; il se décomposera donc vite par suite d'un relâchement plus important des tensions stériques.

REMARQUE : le taux de deutération des combinaisons bisulfiteuses a été contrôlé par étude du spectre R.M.N. de la cétone obtenue après décomposition. On n'a jamais observé de perte de deutérium par rapport à la cétone deutérée ayant servi à la préparation de la combinaison bisulfiteuse.

## II) - ETUDE CINETIQUE DE LA FORMATION ET DE LA DECOMPOSITION DES COMBINAISONS BISULFITEUSES

### A) REACTION DE DECOMPOSITION

#### - Conditions expérimentales

La réaction d'hydrolyse est très sensible au pH du milieu. La technique expérimentale consiste à doser le sulfite libéré, au fur et à mesure de sa formation, par une solution d'iode de titre connu. Le milieu est une solution aqueuse tamponnée par le couple  $\text{AcOH} / \text{AcO}^-$  environ 1,5 M en acide acétique. Le pH du milieu est mesuré au comparateur Metrohm E 388 et comparé à celui d'une solution tampon de référence. La référence choisie est une solution de phthalate acide de potassium 0.05 M qui est donnée<sup>117</sup> pour avoir un pH de 4,008 à 25° C.

La solution titrante d'iode est préparée dans le même tampon; on maintient toujours dans le milieu, entre chaque mesure, un léger excès d'iode, ajouté à l'aide d'une burette à piston. On détermine les temps  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , nécessaires pour que les ions sulfites libérés réduisent les volumes  $v_1, v_2, \dots, v_n$  d'iode. L'indicateur redox est le thiodène Pro-



labo : les virages sont suffisamment nets jusqu'à 90 % environ d'avancement de la réaction.

#### - Préparation d'une cinétique

25 ml de solution tampon... sont placés dans un récipient thermostaté à  $25^{\circ},00 \pm 0,02$ . On ajoute, au moyen d'une burette à piston un volume  $v_1$  connu de solution d'iode  $10^{-2}$  M (0,5 ou 1 ml par exemple) et une goutte de solution saturée de thiodène.

On pèse une quantité  $m$  de combinaison bisulfitique pour préparer 25 ml de solution  $\approx 10^{-2}$  M. Au temps  $t = 0$  la masse pesée est mise en solution (le temps de dissolution peut être considéré comme nul). On note le temps  $t_1$  au bout duquel le virage se produit. Immédiatement après le changement de teinte on ajoute à nouveau un volume d'iode connu,  $v_2$  au total. On note le temps  $t_2$  auquel se produit le virage et on poursuit ainsi les mesures jusqu'au moment où le virage devient imprécis.

#### - Traitement des données cinétiques

La réaction étant d'ordre 1, elle est insensible à l'effet de dilution. Le volume d'iode  $v_i$  est proportionnel au nombre de moles de combinaison bisulfitiques décomposées au temps  $t_i$ .

Ainsi, les couples de valeurs  $(v_i, t_i)$  appartiennent à une exponentielle de la forme  $v = a + b e^{-kt}$

avec  $a = v_{\infty}$ ,  $b = v_{\infty} - v_0$  et  $k = k_d$  (constante de vitesse de décomposition).  $v_{\infty}$  est difficilement accessible de façon précise par l'expérience. En effet, ainsi que nous l'avons signalé, le produit d'addition cristallise avec de l'eau et il est impossible de déterminer  $v_{\infty}$  à partir de la masse  $m$  de produit pesé.



Dans l'expression  $v = a + b e^{-kt}$  on traite  $a$ ,  $b$  et  $k$  comme des paramètres disponibles ; les meilleures valeurs de  $a$ ,  $b$  et  $k$  sont obtenues en minimisant la somme des carrés des écarts.

$$\sum (v_{\text{calc.}} - v_{\text{exp.}})^2$$

Ce calcul, basé sur la méthode des moindres carrés<sup>118</sup>, permet donc de déterminer non seulement la constante de vitesse mais aussi les valeurs de  $v_{\infty}$  et  $v_0$ .

Le volume  $v_0$  correspond à la quantité de sulfite libre contenu dans l'échantillon et  $(v_{\infty} - v_0)$  à la quantité de produit d'addition contenu dans le même échantillon.

A partir de  $(v_{\infty} - v_0)$  on peut donc déterminer la teneur de l'échantillon en combinaison bisulfite (cette grandeur nous sera utile pour le calcul des constantes d'équilibre).

Pour chaque produit on a effectué au moins trois cinétiques pour le produit hydrogéné et trois cinétiques pour le produit deutérié.

#### - Précision des mesures

La précision des mesures sur la valeur de  $k$  est toujours meilleure que 0,5 % et, sur la teneur de l'échantillon, meilleure que 0,7 %.

A titre d'exemple, nous reproduirons les résultats obtenus avec l'acétone (tableau I)





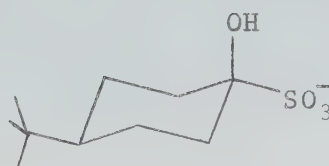
Tableau I

| CH <sub>3</sub> — CO — CH <sub>3</sub>   |                |                                       |
|------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| $10^4 \quad k_d^H \quad \text{sec}^{-1}$ | % de pureté    | $10^4 \quad K_{\text{mole.l}^{-1}}^H$ |
| 12,88                                    | 96,1           | 45,2                                  |
| 12,91                                    | 95,9           | 45,9                                  |
| 12,90                                    | 95,9           | 45,7                                  |
| 12,86                                    | 96,6           | 45,8                                  |
| 12,89                                    | 95,6           |                                       |
| Moyenne $12,89 \pm 0,03$                 | $96,0 \pm 0,6$ | $45,6 \pm 0,4$                        |
| CD <sub>3</sub> — CO — CD <sub>3</sub>   |                |                                       |
| $10^4 \quad k_d^D \quad \text{sec}^{-1}$ | % de pureté    | $10^4 \quad K_{\text{mole.l}^{-1}}^D$ |
| 10,88                                    | 85,7           | 35,6                                  |
| 10,94                                    | 85,7           | 35,1                                  |
| 10,88                                    | 86,4           | 35,2                                  |
| moyenne $10,90 \pm 0,04$                 | $85,9 \pm 0,5$ | $35,3 \pm 0,3$                        |

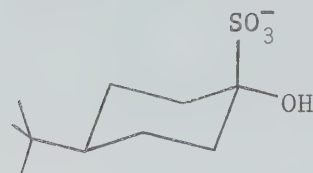
- Cas particulier de la t-butyl-4-cyclohexanone

Nous avons indiqué comment nous avons pu isoler par recristallisation l'isomère stable à hydroxyle axial (I)





(I)



(II)

Nous avons pu étudier cet isomère seul, comme dans le cas général. Nous avons ensuite étudié le mélange des deux isomères I et II dans les mêmes conditions cinétiques. Dans ce cas cependant la méthode de calcul est différente. En effet, l'expression du volume d'iode utilisé en fonction du temps est une somme d'exponentielles :

$$v = a' + b' e^{-k_1 t} + c' e^{-k_2 t}$$

expression dans laquelle  $k_1$  et  $k_2$  désignent les constantes de vitesse de décomposition du premier ordre de chaque isomère.

L'expérience montre que si l'on cherche à traiter les données comme dans le cas précédent, c'est-à-dire si l'on considère  $a'$ ,  $b'$ ,  $c'$ ,  $k_1$  et  $k_2$  comme autant de paramètres disponibles, et que l'on minimise la somme des carrés des écarts, les résultats ne sont pas satisfaisants.

Nous avons utilisé une autre méthode.

L'expression  $v = a' + b' e^{-k_1 t} + c' e^{-k_2 t}$  se simplifie lorsque le produit le plus rapide a pratiquement disparu pour donner l'expression :

$$v_1 = a' + b' e^{-k_1' t}$$



On a déterminé tout d'abord approximativement le temps de demi-vie des deux composés I et II ; celui du composé II est environ 10 fois plus petit que celui du composé I, ce qui signifie que lorsque l'isomère II a pratiquement disparu (10 temps de demi-vie) il reste encore 50 % du produit I. On calcule donc  $a'$ ,  $b'$  et  $k_1$  en n'utilisant que les volumes mesurés en fin de réaction (de 55 à 90 % d'avancement). Toujours à l'aide de l'expression  $v_1 = a' + b'e^{-k_1 t_1}$ , connaissant  $a'$ ,  $b'$  et  $k_1$ , on calcule le volume  $v_1$ , correspondant à l'hydrolyse du produit I pour les intervalles de temps situés en début de réaction ; la différence  $v - v_1$  donne  $v_2$  correspondant à l'hydrolyse du produit rapide II. On calcule alors  $k_2$  à partir de l'expression

$$v_2 = v - v_1 = c'e^{-k_2 t}$$

Cette méthode a permis de déterminer la constante de vitesse de l'isomère lent (connue par ailleurs) avec une très bonne précision. La détermination de la constante de vitesse de l'isomère rapide n'est pas aussi précise à cause de la faible teneur, environ 10 % du mélange en isomère II.

#### B) CONSTANTES D'EQUILIBRE DE DISSOCIATION

La détermination précise des constantes d'équilibre de dissociation ne peut être obtenue par une méthode directe qui consisterait à doser la quantité d'ion sulfite libérée à partir d'une solution équilibrée de combinaison bisulfite. En effet, l'équilibre se déplace rapidement au cours du dosage et il est très difficile d'apprécier le point équivalent à mieux que 5 %. De plus, lors de la mise en équilibre, une quantité faible, mais non négligeable, de sulfite libéré est oxydée, malgré toutes les précautions, par l'oxygène dissout dans l'eau. Il est impossible de tenir compte de ce phénomène en utilisant une méthode basée sur la détermination de la concentration d'un seul constituant à l'équilibre.



Une bonne précision nous étant nécessaire pour déterminer l'effet isotopique sur la constante d'équilibre, nous avons mis au point la méthode que nous allons décrire.

Une solution tamponnée à  $\text{pH} = 4,000$ ,  $0,01$  à  $0,02$  M en combinaison bisulfite est mise à équilibrer à  $25^{\circ},0$  (une mesure préalable permet de déterminer approximativement la constante d'équilibre. Connaissant cette valeur, et celle de la constante de vitesse de décomposition, il est possible de déterminer par le calcul, le temps de demi-vie pour atteindre l'équilibre. Les solutions mises à équilibrer étaient donc abandonnées au moins 10 fois le temps de demi-vie ainsi calculé).

Ayant déterminé d'après les résultats des cinétiques de décomposition la pureté de l'échantillon, on connaît exactement la concentration introduite au départ.

Lorsque l'équilibre est atteint, on pipette 25 ml de la solution dans un récipient lui aussi thermostaté à  $25^{\circ},0$ . On ajoute une goutte de thiodène, et au temps  $t = 0$  on ajoute très rapidement un volume  $v_1$  d'iode suffisant pour qu'il y en ait un léger excès après avoir oxydé tout le sulfite présent à l'équilibre. On note le temps  $t_1$  auquel le volume  $v_1$  a été consommé et on ajoute à nouveau de l'iode jusqu'au volume  $v_2$ , etc.... Après avoir, en un temps très court considéré comme nul, oxydé le sulfite présent à l'équilibre, on effectue ainsi une cinétique d'hydrolyse du produit d'addition non dissocié à l'équilibre.

On enregistre donc des points  $(v_i, t_i)$  qui appartiennent à une exponentielle de la forme  $v = \alpha + \beta e^{-kt}$

$\alpha = v_{\infty}$ ,  $\beta = v_{\infty} - v_0$  et  $k$  est la constante d'hydrolyse déjà connue. le lissage de l'expression  $v = f(t)$  par la méthode des moindres carrés





permet donc de calculer  $v_{\infty}$  et  $v_0$ .

$v_0$  correspond au volume d'iode consommé au temps zéro. Donc,  $v_0$  est proportionnel à la concentration en sulfite à l'équilibre.

$v_{\infty} - v_0$  correspond au volume d'iode nécessaire pour doser le sulfite qui se forme après le temps zéro.  $v_{\infty} - v_0$  est donc proportionnel à la concentration en combinaison bisulfitique à l'équilibre. Enfin, connaissant la concentration globale initiale il est facile par différence de déterminer la concentration en cétone à l'équilibre

$$K = \frac{[SO_3H^-]_e [ >C=O ]_e}{\left[ \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ >C \\ | \\ SO_3^- \end{array} \right]_e}$$

$[SO_3H^-]_e$  est déterminé à partir de  $v_0$

$\left[ \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ >C \\ | \\ SO_3^- \end{array} \right]_e$  est déterminé à partir de  $v_{\infty} - v_0$

$[ >C=O ]_e$  est donné par la relation  $\left[ \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ >C \\ | \\ SO_3^- \end{array} \right]_o - \left[ \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ >C \\ | \\ SO_3^- \end{array} \right]_e$

Pour chaque produit et pour son homologue deutérié, nous avons effectué au moins trois déterminations de K;

La précision sur K dépend surtout du pourcentage de dissociation du produit à l'équilibre (voir exemple tableau I). Lorsque ce pourcentage est inférieur à 90 %, cette méthode nous a donné une reproductibilité meilleure que 1 %. Cette précision très bonne pour une constante d'équilibre tient beaucoup au fait que la détermination ne repose pas sur une seule mesure, mais sur une courbe.



### III) - ETUDE CINETIQUE DE LA FORMATION D'OXIME

#### A) CONDITIONS EXPERIMENTALES

Toutes nos mesures ont été faites dans l'eau à  $25^{\circ},00 \pm 0,02$ . La technique utilisée est basée sur une méthode spectrophotométrique. Les cétones aliphatiques présentent une bande d'absorption en U.V. vers  $190 - 230 \text{ m}\mu$  qui correspond à la transition  $n \rightarrow \pi^{*}$ .

Dans cette même région les oximes correspondantes absorbent avec un coefficient d'absorption nettement plus important. Ainsi lors de la réaction d'oximation on observe dans ce domaine de longueurs d'onde une augmentation de la densité optique.

Si on opère avec un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine la réaction est du pseudo-premier ordre.

En effet, en milieu acide, la concentration en hydroxylamine est donnée par la relation :

$$[\text{NH}_2\text{OH}] = \frac{K_a}{[\text{H}^+]} \cdot [\text{NH}_3^+ \text{OH}]$$

La valeur <sup>119</sup> de  $K_a$  est  $10^{-6}$  donc si  $\text{pH} < 2$   $[\text{NH}_2\text{OH}] < 10^{-4} [\text{NH}_3^+ \text{OH}]$

On peut donc considérer que presque toute la base est protonée donc que  $[\text{NH}_3^+ \text{OH}] \neq [\text{Hydroxylamine}]_{\text{totale}}$

A  $\text{pH} = 2$  par exemple  $[\text{NH}_2\text{OH}] = 10^{-4} [\text{hydroxylamine}]_{\text{tot.}}$

Le fait d'utiliser un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine par rapport à la cétone a deux conséquences :



- la concentration en base libre, bien que faible en milieu acide devant la concentration en cétone, demeure constante : la réaction est ainsi du pseudo-premier ordre.

- il n'est pas nécessaire d'utiliser un tampon. Il suffit de travailler dans une solution d'acide chlorhydrique : le couple  $\text{HCl} / \text{NH}_2\text{OH}$  sert ainsi de tampon.

Les mesures ont été effectuées soit avec un spectrophotomètre U.V. Jobin et Yvon, Stand M VI, soit avec un spectrophotomètre Gilford 2400.

#### B) PREPARATION D'UNE CINETIQUE

La concentration en cétone est de l'ordre de  $10^{-3}$  à  $10^{-4}$  M. Un essai préalable permet de déterminer la concentration en chlorhydrate d'hydroxylamine nécessaire pour que le temps de demi-vie de la réaction soit environ de 4 à 5 minutes.

On prépare les deux solutions suivantes :

SOLUTION A : On pèse la quantité nécessaire de cétone pour préparer 100 ml de solution  $10^{-3}$  à  $10^{-4}$  M environ. Le poids ainsi pesé est dissout dans 100 ml de  $\text{HCl } 10^{-2}$  M. (toutes les cétones sont solubles dans l'eau à de telles concentrations).

SOLUTION B : Le poids exactement connu de chlorhydrate d'hydroxylamine RP nécessaire pour avoir un temps de demi-vie assez court, est dissout dans 100 ml de  $\text{HCl } 10^{-2}$  M.

Les ballons jaugés contenant les solutions A et B sont plongés dans un bain thermostaté à  $25^{\circ},00 \pm 0,02$ .



Lorsque l'équilibre de température est atteint, on pipette 5 ml de la solution A dans un récipient thermostaté à la même température puis 5 ml de la solution B sont ajoutés et rapidement mélangés.

Une portion de ce mélange est transféré dans la cuve U.V. et après une minute d'attente, on effectue des relevés de la densité optique toutes les 15 secondes puis toutes les 30 secondes. On suit ainsi la réaction jusqu'à 85 à 90 % d'avancement.

La température est maintenue constante au cours de la cinétique en utilisant des cuves U.V. à double paroi avec circulation de liquide thermostaté.

La cuve de référence contient la solution B diluée une fois avec HCl  $10^{-2}$  M.

### C) TRAITEMENT DES DONNEES CINETIQUES

La réaction étant du pseudo-premier ordre, la variation de la densité optique en fonction du temps est de la forme

$$D = \alpha + \beta e^{-kt}$$

k étant la constante de vitesse du pseudo-premier ordre. On détermine en général une trentaine de points ( $D_i$ ,  $t_i$ ). On effectue le lissage de la courbe par la méthode des moindres carrés qui nous donne les meilleures valeurs pour  $\alpha$ ,  $\beta$  et k. Cette dernière valeur étant seule intéressante.

### D) PRECISION DES MESURES

Nous avons cherché davantage de précision sur la valeur relative de k que sur sa valeur absolue.





C'est-à-dire que nous avons recherché des conditions de reproductibilité les meilleures possibles pour pouvoir comparer  $k^H$  et  $k^D$ .

Pour cette raison, les cinétiques d'une cétone et de son homologue deutériée étaient effectuées le même jour avec la même solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (solution B) préparée juste avant utilisation. Les pipetages étaient effectués avec la même pipette (lavée et séchée) et dans les mêmes conditions.

En opérant ainsi, la reproductibilité est surtout liée à la sensibilité et à la stabilité du spectrophotomètre. Pour cela, on a intérêt à éviter des cinétiques trop longues.

Ainsi d'une cétone à l'autre on n'avait pas la même concentration en chlorhydrate d'hydroxylamine, donc pas exactement le même pH (la variation maximum était cependant inférieure à 0,02 unité de pH).

De toute façon l'expérience montre que les effets de force ionique sont faibles dans cette réaction. Ainsi, l'étude de la cyclopentanone a conduit à pH = 2,00 avec une concentration totale en hydroxylamine 0,015 M, aux résultats suivants :

$$\mu = 0,025 \quad k_{\text{exp}} = 0,103 \pm 0,001 \text{ mn}^{-1}$$

$$\mu = 0,500 \quad k_{\text{exp}} = 0,106 \pm 0,001 \text{ mn}^{-1}$$

(la force ionique étant ajustée par addition de NaCl)

La variation des constantes de vitesse due aux variations de force ionique sont donc suffisamment petites pour pouvoir comparer les réactivités de deux cétones étudiées dans des conditions expérimentales



différentes du point de vue force ionique.

De tels effets n'ont aucune influence par contre sur la valeur de l'effet isotopique. Ainsi, nous avons déterminé l'effet isotopique pour la tertibutyl-4-cyclohexanone deux fois avec des solutions d'origines tout à fait différentes.

Nous avons obtenus les résultats suivants :

| Résultats du 14/5/69 |                 |                   | Résultats du 17/6/69 |                 |                   |
|----------------------|-----------------|-------------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| $k^H_{mn}^{-1}$      | $k^D_{mn}^{-1}$ | $k^H / k^D$       | $k^H_{mn}^{-1}$      | $k^D_{mn}^{-1}$ | $k^H/k^D$         |
| 0,1357               | 0,1292          | 1,04 <sub>5</sub> | 0,1391               | 0,1340          | 1,05 <sub>2</sub> |
| 0,1351               | 0,1300          |                   | 0,1409               | 0,1320          |                   |
| 0,1371               | 0,1319          |                   | 0,1390               | 0,1325          |                   |
| 0,1379               | 0,1310          |                   |                      |                 |                   |
| Moyenne 0,1365       | 0,1305          |                   | 0,1396               | 0,1328          |                   |

D'après ce tableau on voit que même si l'écart sur  $k^H$  est de 2,5 % environ d'une série à l'autre, l'effet isotopique n'a varié que de 0,6 %.

Pour chaque cétone, et pour son homologue deutérié, nous avons effectué de quatre à dix déterminations de la constante de vitesse.

En général, pour une série donnée de mesures, la précision sur la constante de vitesse est de 0,5 à 1 % et, sur l'effet isotopique, de 1 %. L'incertitude sur la valeur de  $\Delta\Delta G^\ddagger$  est de 1 à 1,5 calories.



REMARQUE : Pour déterminer la valeur de la constante  $\rho$  de HAMMETT de la réaction d'oximation, nous avons fait, le même jour, trois cinétiques sur chaque acétophénone en utilisant la même solution de chlorhydrate d'hydroxylamine. Les conditions expérimentales étaient donc les mêmes pour toutes les cétones :

$\theta^\circ = 25^\circ,00 \pm 0,02$  ;  $[\text{Hydroxylamine}]_{\text{totale}} = 0,600 \text{ M}$  ;  $[\text{HCl}] = 0,0100 \text{ M}$   
 et  $[>\text{C} = \text{O}] = 1,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Tous nos calculs ont été effectués grâce à l'ordinateur IBM 360-40 du laboratoire de Calcul de la Faculté des Sciences de Montpellier.

#### REMERCIEMENTS

- Nous tenons à remercier Mr. le Dr. K. KÖHLER de nous avoir permis de faire des mesures cinétiques sur un spectrophotomètre U.V. Gilford 2400.

- Nous remercions également Mr. le Professeur J.M. CONIA de nous avoir aimablement donné un échantillon de cyclobutanone.

- Nous sommes reconnaissants à Melle LUCIANO de l'aide efficace qu'elle nous a apportée dans la programmation de nos calculs.



## APPENDICE

-----

Nous reportons ici l'ensemble de nos résultats expérimentaux.

REACTION D'ADDITION DE L'ION SULFITE

Toutes les mesures ont été effectuées à 25°,00 et, sauf indication à pH = 4,000.

Pour chaque cétone dont nous avons mesuré l'effet isotopique nous indiquons la teneur en deutérium de l'échantillon utilisé.

Les constantes de vitesse sont exprimées en  $10^{-4} \text{ s}^{-1}$  et les constantes d'équilibre en  $10^{-4} \text{ M}^{-1}$

ACETONE : % D = 100

|         |         |       |       |       |       |             |       |
|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------------|-------|
| $k_d^H$ | : 12,88 | 12,91 | 12,90 | 12,86 | 12,89 | $\bar{m} =$ | 12,89 |
| $k_d^D$ | : 10,88 | 10,94 | 10,88 |       |       | $\bar{m} =$ | 10,90 |
| $K^H$   | : 45,2  | 45,9  | 45,7  | 45,8  |       | $\bar{m} =$ | 45,5  |
| $K^D$   | : 35,6  | 35,1  | 35,2  |       |       | $\bar{m} =$ | 35,3  |





METHYLETHYLCETONE    % D = 98,5

|         |         |       |       |       |                |         |
|---------|---------|-------|-------|-------|----------------|---------|
| $k_d^H$ | : 24,20 | 24,48 | 24,47 | 24,46 | $\overline{m}$ | = 24,40 |
| $k_d^D$ | : 21,30 | 21,24 | 21,24 | 21,22 | $\overline{m}$ | = 21,25 |
| $K^H$   | : 197,9 | 195,7 | 197,0 |       | $\overline{m}$ | =197    |
| $K^D$   | : 156,3 | 154,6 | 157,4 |       | $\overline{m}$ | =156    |

METHYL-n-PROPYLCETONE    % D = 98,5

|         |         |       |       |       |       |       |       |                |         |
|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|---------|
| $k_d^H$ | : 29,01 | 29,23 | 29,21 | 29,33 | 29,32 | 29,42 | 28,87 | $\overline{m}$ | = 29,20 |
| $k_d^D$ | : 25,87 | 25,91 | 25,76 | 25,77 |       |       |       | $\overline{m}$ | = 29,31 |
| $K^H$   | : 326   | 332   | 340   | 334   |       |       |       | $\overline{m}$ | =333    |
| $K^D$   | : 273   | 264   | 266   | 262   |       |       |       | $\overline{m}$ | =267    |

DIETHYLCETONE    % D = 95

|         |        |      |      |  |                |        |
|---------|--------|------|------|--|----------------|--------|
| $k_d^H$ | : 72,3 | 72,8 | 72,3 |  | $\overline{m}$ | = 72,4 |
| $k_d^D$ | : 67,8 | 64,8 | 64,7 |  | $\overline{m}$ | = 64,5 |
| $K^H$   | :1959  | 1948 | 1973 |  | $\overline{m}$ | =1960  |
| $K^D$   | :1553  | 1486 | 1526 |  | $\overline{m}$ | =1525  |

METHYLBENZYLKETONE :    % D :  $-\text{CH}_2-$  = 85    et -  $\text{CH}_3$  = 98

|         |        |      |       |                |        |
|---------|--------|------|-------|----------------|--------|
| $k_d^H$ | : 34,0 | 33,8 | 33,86 | $\overline{m}$ | = 33,9 |
| $k_d^D$ | : 29,6 | 29,5 | 30,3  | $\overline{m}$ | = 29,8 |
| $K^H$   | :1466  | 1416 | 1440  | $\overline{m}$ | =1440  |
| $K^D$   | :1150  | 1095 | 1145  | $\overline{m}$ | =1147  |



METHYL-ISOPROPYLKETONE

|         |   |       |       |       |       |                |   |       |
|---------|---|-------|-------|-------|-------|----------------|---|-------|
| $k_d^H$ | : | 124,2 | 124,3 | 124,7 | 125,3 | $\overline{m}$ | = | 124,6 |
| $K^H$   | : | 3339  | 3330  | 3350  |       | $\overline{m}$ | = | 3340  |

METHYL-n-BUTYLKETONE

|         |   |       |       |       |  |                |   |      |
|---------|---|-------|-------|-------|--|----------------|---|------|
| $k_d^H$ | : | 29,75 | 29,18 | 29,31 |  | $\overline{m}$ | = | 29,4 |
| $K^H$   | : | 340,2 | 336,9 | 343,5 |  | $\overline{m}$ | = | 340  |

METHYL-n-PENTYLKETONE

|         |   |       |       |       |  |                |   |       |
|---------|---|-------|-------|-------|--|----------------|---|-------|
| $k_d^H$ | : | 26,49 | 26,66 | 26,79 |  | $\overline{m}$ | = | 26,65 |
| $K^H$   | : | 352   | 346   | 351   |  | $\overline{m}$ | = | 350   |

METHYL-n-HEXYLKETONE

|         |   |       |       |       |  |                |   |      |
|---------|---|-------|-------|-------|--|----------------|---|------|
| $k_d^H$ | : | 27,01 | 26,68 | 26,81 |  | $\overline{m}$ | = | 26,8 |
| $K^H$   | : | 369   | 366   | 372   |  | $\overline{m}$ | = | 369  |

METHYL-n-HEPTYLKETONE

|         |   |       |       |       |  |                |   |      |
|---------|---|-------|-------|-------|--|----------------|---|------|
| $k_d^H$ | : | 25,01 | 25,45 | 25,96 |  | $\overline{m}$ | = | 25,5 |
| $K^H$   | : | 369   | 363   | 373   |  | $\overline{m}$ | = | 368  |

CYCLOBUTANONE

|         |   |       |       |       |  |                |   |       |
|---------|---|-------|-------|-------|--|----------------|---|-------|
| $k_d^H$ | : | 12,49 | 12,59 | 12,53 |  | $\overline{m}$ | = | 12,54 |
| $K^H$   | : | 13,05 | 13,13 | 13,53 |  | $\overline{m}$ | = | 13,24 |



CYCLOPENTANONE : % D = 95

|           |      |      |      |      |                  |      |
|-----------|------|------|------|------|------------------|------|
| $k_d^H$ : | 3,36 | 3,21 | 3,34 | 3,36 | $\overline{m} =$ | 3,35 |
| $k_d^D$ : | 2,84 | 2,83 | 2,84 |      | $\overline{m} =$ | 2,84 |
| $K^H$ :   | 73,1 | 73,5 | 73,8 |      | $\overline{m} =$ | 73,5 |
| $K^D$ :   | 50,9 | 50,6 | 50,8 |      | $\overline{m} =$ | 50,8 |

CYCLOHEXANONE : % D = 91

|            |           |       |       |       |                  |       |
|------------|-----------|-------|-------|-------|------------------|-------|
| pH = 4,000 | $k_d^H$ : | 4,314 | 4,318 | 4,348 | $\overline{m} =$ | 4,33  |
|            | $k_d^D$ : | 3,978 | 3,914 | 3,981 | $\overline{m} =$ | 3,96  |
|            | $k^H$ :   | 6,37  | 6,15  | 6,10  | $\overline{m} =$ | 6,21  |
|            | $k^D$ :   | 5,30  | 5,21  | 5,28  | $\overline{m} =$ | 5,26  |
| pH = 4,460 | $k_d^H$ : | 12,76 | 12,67 | 12,71 | $\overline{m} =$ | 12,71 |
|            | $k_d^D$ : | 11,56 | 11,39 | 11,63 | $\overline{m} =$ | 11,53 |

CYCLOHEPTANONE : % D = 90

|           |       |       |       |             |                  |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------------|------------------|-------|
| $k_d^H$ : | 47,23 | 46,85 | 46,74 | 46,89       | $\overline{m} =$ | 46,93 |
| $k_d^D$ : | 42,77 | 43,28 | 42,76 | 43,40 43,93 | $\overline{m} =$ | 43,22 |
| $K^H$ :   | 800   | 768   | 792   | 770 800 810 | $\overline{m} =$ | 805   |
| $K^D$ :   | 670   | 672   | 660   |             | $\overline{m} =$ | 667   |

CYCLOOCTANONE :

|           |     |     |     |                  |     |
|-----------|-----|-----|-----|------------------|-----|
| $k_d^H$ : | 139 | 156 | 149 | $\overline{m} =$ | 148 |
|-----------|-----|-----|-----|------------------|-----|



NORCAMPHERE      % D = 100

|           |       |       |       |       |                  |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------|
| $k_d^H$ : | 19,43 | 19,89 | 19,55 | 19,84 | $\overline{m}$ = | 19,67 |
| $k_d^D$ : | 18,00 | 18,32 | 18,10 | 18,22 | $\overline{m}$ = | 18,15 |

METHYL-4-CYCLOHEXANONE

|           |       |       |                  |      |
|-----------|-------|-------|------------------|------|
| $k_d^H$ : | 3,009 | 3,016 | $\overline{m}$ = | 3,01 |
| $K^H$ :   | 6,63  | 6,68  | $\overline{m}$ = | 6,65 |

DIMETHYL-4,4-CYCLOHEXANONE      % D = 100

|           |       |       |       |                  |      |
|-----------|-------|-------|-------|------------------|------|
| $k_d^H$ : | 3,058 | 3,076 | 3,098 | $\overline{m}$ = | 3,08 |
| $k_d^D$ : | 2,807 | 2,750 | 2,750 | $\overline{m}$ = | 2,77 |
| $K^H$ :   | 4,30  | 4,29  | 4,23  | $\overline{m}$ = | 4,27 |

TETRAMETHYL-3,3,5,5-CYCLOHEXANONE :      % D = 100

|           |       |       |       |                  |      |
|-----------|-------|-------|-------|------------------|------|
| $k_d^H$ : | 57,56 | 57,25 | 58,09 | $\overline{m}$ = | 57,6 |
| $k_d^D$ : | 50,81 | 50,26 | 50,50 | $\overline{m}$ = | 50,5 |

TERTIOBUTYL-4-CYCLOHEXANONE :      % D = 100

|            |           |       |       |       |       |       |                        |      |      |                       |
|------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------|------|------|-----------------------|
| pH = 4,000 | $k_d^H$ : | 2,440 | 2,461 | 2,457 | 2,462 | 2,449 | $\overline{m} =$ 2,454 |      |      |                       |
|            | $k_d^D$ : | 2,332 | 2,346 | 2,300 | 2,361 | 2,340 | $\overline{m} =$ 2,336 |      |      |                       |
| pH = 4,460 | $k_d^H$ : | 7,35  | 7,38  | 7,27  | 7,30  | 7,29  | 7,34                   | 7,30 | 7,39 | $\overline{m} =$ 7,33 |
|            | $k_d^D$ : | 7,01, | 7,00  | 6,96  | 6,97  | 6,99  | 6,99                   | 6,97 | 7,06 | $\overline{m} =$ 7,00 |







|            |         |        |      |      |      |      |      |      |                     |
|------------|---------|--------|------|------|------|------|------|------|---------------------|
|            | $k_d^H$ | : 68,8 | 73,5 | 76,0 | 74,1 | 66,1 | 68,5 | 74,0 | $\bar{m} = 72$      |
| pH = 4,460 | $k_d^D$ | : 72,2 | 64,4 | 68,0 | 62,7 | 60,0 | 71,6 | 66,8 | 73,8 $\bar{m} = 66$ |

### REACTION D'ADDITION DE L'HYDROXYLAMINE :

Toutes nos mesures ont été effectuées dans l'eau, à 25°,00.

Les constantes données sont les constantes expérimentales du pseudo-premier ordre. Elles sont toutes exprimées en  $10^{-2} \text{ mn}^{-1}$ .

Pour chaque cétone nous indiquons les conditions d'étude : le pH, les concentrations en chlorhydrate d'hydroxylamine et en cétone, la teneur en deutérium de l'échantillon marqué.

ACETONE : pH = 2,00  $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0,00750 \text{ M}$   $[>\text{C} = \text{O}] = 0,0005 \text{ M}$  % D=100

|       |         |       |       |       |       |       |       |       |                   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| $k^H$ | = 18,88 | 18,98 | 18,78 | 18,76 | 19,14 | 18,98 | 18,80 | 18,71 | $\bar{m} = 18,98$ |
|       | 19,21   | 19,22 | 19,44 | 18,90 |       |       |       |       |                   |

|       |         |       |       |       |       |       |       |       |                   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| $k^D$ | = 20,55 | 20,60 | 20,28 | 20,39 | 20,75 | 20,76 | 20,62 | 20,69 | $\bar{m} = 20,60$ |
|       | 20,36   | 21,06 | 20,97 | 21,10 | 19,92 | 19,72 | 21,22 |       |                   |

pH = 1,00  $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0,0600$   $[>\text{C} = \text{O}] = 0,0003 \text{ M}$  % D = 100

|       |         |       |       |       |       |       |                   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| $k^H$ | = 13,16 | 12,94 | 13,21 | 13,48 | 13,31 | 13,30 | $\bar{m} = 13,23$ |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|

|       |         |       |       |       |       |       |       |                   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| $k^D$ | = 14,54 | 14,31 | 14,27 | 14,21 | 14,01 | 14,26 | 14,64 | $\bar{m} = 14,32$ |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|

pH = 0,00  $[\text{NH}_3\text{OHCl}] = 0,500$   $[>\text{C} = \text{O}] = 0,0006 \text{ M}$  % D = 100

|       |         |       |       |       |       |       |                   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| $k^H$ | = 13,48 | 13,88 | 13,76 | 14,22 | 13,79 | 14,09 | $\bar{m} = 13,90$ |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|

|       |         |       |       |       |       |       |       |                   |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| $k^D$ | = 14,63 | 15,20 | 14,69 | 15,40 | 15,09 | 15,25 | 15,30 | $\bar{m} = 15,08$ |
|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|



METHYLETHYLKETONE : pH = 2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,0080 [ >C=O ] = 0,0005 %D=98,5

$k^H$  = 22,89 22,95 22,92 22,79  $\overline{m}$  = 22,89

$k^D$  = 24,01 24,42 24,20 24,60  $\overline{m}$  = 24,31

DIETHYLKETONE : pH = 2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,0150 [ >C=O ] = 0,001 %D = 95

$k^H$  = 41,38 40,98 41,30 41,65 41,17  $\overline{m}$  = 41,30

$k^D$  = 42,61 42,17 42,15 42,16 42,69  $\overline{m}$  = 42,36

METHYL-n-PROPYLKETONE : pH=2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,0072 [ >C=O ] = 0,0005 %D = 95

$k^H$  = 19,35 19,14 19,83 19,44 19,63  $\overline{m}$  = 19,48

$k^D$  = 20,95 20,98 21,04 21,56 21,29  $\overline{m}$  = 21,16

METHYL-i-PROPYLKETONE : pH=2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,0150 [ >C=O ] = 0,0005 %D = 95

$k^H$  = 18,57 18,83 18,76 18,12 18,17 18,59  
18,29 17,93 18,16 18,28 17,66  $\overline{m}$  = 18,30

$k^D$  = 19,96 19,90 19,79 20,58 20,13 20,72  
20,49 20,31 20,04 20,77 20,14 19,88  $\overline{m}$  = 20,23

PINACOLONE : pH = 2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,300 [ >C=O ] = 0,0005 %D = 100

$k^H$  = 32,74 33,20 33,00 33,25 33,45  
33,47 33,34 33,21 33,28  $\overline{m}$  = 33,21

$k^D$  = 39,69 38,88 37,99 38,22 37,80  
36,73 38,40 37,74 36,98  $\overline{m}$  = 38,05

DI-i-PROPYLKETONE : pH = 2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,800 [ >C=O ] = 0,001 %D = 100

$k^H$  = 6,59 6,69 6,48 6,52 6,54 6,54 6,65 6,49 6,65 6,74  
6,55 6,60 6,57 6,70 6,28 6,51 6,59 6,25 6,55  $\overline{m}$  = 6,57

$k^D$  = 6,91 6,92 6,92 6,77 7,00 6,97 7,07 6,67 6,83 6,89  
6,81 6,97 6,91 7,17  $\overline{m}$  = 6,89

ACETOPHENONE : pH = 2,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,600 [ >C=O ] = 0,0005 %D = 98

$k^H$  = 20,26 20,29 20,11  $\overline{m}$  = 20,22

$k^D$  = 22,76 22,86 22,90  $\overline{m}$  = 22,84

pH = 3,00 [NH<sub>3</sub>OHC1] = 0,500 [ >C=O ] = 0,0005 %D = 98

$k^H$  = 18,71 18,56 18,61  $\overline{m}$  = 18,63

$k^D$  = 21,34 21,49 21,47  $\overline{m}$  = 21,43



p-METHOXY-ACETOPHENONE

|                       |                        |         |        |          |           |                       |
|-----------------------|------------------------|---------|--------|----------|-----------|-----------------------|
| pH = 2,00             | [NH <sub>3</sub> OHC1] | = 0,600 | [>C=O] | = 0,0017 | % D = 100 |                       |
| k <sup>H</sup> = 7,16 | 7,10                   | 7,11    | 7,07   | 7,11     | 7,07      | $\overline{m}$ = 7,10 |
| k <sup>D</sup> = 8,15 | 8,18                   | 8,04    | 8,13   | 8,12     | 8,10      | $\overline{m}$ = 8,12 |

p-NITRO-ACETOPHENONE

|                        |                        |         |        |         |           |                        |
|------------------------|------------------------|---------|--------|---------|-----------|------------------------|
| pH = 2,00              | [NH <sub>3</sub> OHC1] | = 0,600 | [>C=O] | = 0,020 | % D = 100 |                        |
| k <sup>H</sup> = 25,45 | 24,91                  | 24,71   | 25,43  | 25,26   | 24,85     | $\overline{m}$ = 25,10 |
| k <sup>D</sup> = 27,90 | 27,66                  | 27,50   | 28,95  | 28,38   | 27,46     | $\overline{m}$ = 27,97 |

METHYLBENZYLKETONE

|                        |                        |          |        |          |                        |
|------------------------|------------------------|----------|--------|----------|------------------------|
| pH = 2,00              | [NH <sub>3</sub> OHC1] | = 0,0200 | [>C=O] | = 0,0004 | % D = 94               |
| k <sup>H</sup> = 24,53 | 24,70                  | 24,63    | 24,72  |          | $\overline{m}$ = 24,64 |
| k <sup>D</sup> = 28,95 | 29,31                  | 29,12    |        |          | $\overline{m}$ = 29,13 |

DIBENZYLKETONE

|                        |                        |         |        |          |                        |
|------------------------|------------------------|---------|--------|----------|------------------------|
| pH = 2,00              | [NH <sub>3</sub> OHC1] | = 0,200 | [>C=O] | = 0,0025 | % D = 93               |
| k <sup>H</sup> = 19,45 | 19,67                  | 20,15   |        |          | $\overline{m}$ = 19,76 |
| k <sup>D</sup> = 24,61 | 24,51                  | 24,40   | 24,32  |          | $\overline{m}$ = 24,46 |

CYCLOPENTANONE

|                  |           |                                     |       |                                |          |                        |
|------------------|-----------|-------------------------------------|-------|--------------------------------|----------|------------------------|
|                  | pH = 2,00 | $[\text{NH}_3\text{OHC1}] = 0,0200$ |       | $[>\text{C}=\text{O}] = 0,001$ | % D = 97 |                        |
| $k^{\text{H}} =$ | 11,41     | 11,17                               | 11,64 | 11,62                          | 11,94    | $\overline{m} = 11,56$ |
| $k^{\text{D}} =$ | 13,87     | 13,36                               | 13,79 | 13,67                          | 13,44    | $\overline{m} = 13,62$ |

CYCLOHEXANONE

|                           |                        |          |        |          |                        |
|---------------------------|------------------------|----------|--------|----------|------------------------|
| pH = 1,00                 | [NH <sub>3</sub> OHC1] | = 0,0050 | [>C=O] | = 0,0003 | % D = 100              |
| Première série de mesures |                        |          |        |          |                        |
| k <sup>H</sup>            | = 14,59                | 14,54    | 14,55  | 14,42    | $\overline{m}$ = 14,52 |
| k <sup>D</sup>            | = 13,48                | 13,49    | 13,91  | 13,74    | $\overline{m}$ = 13,65 |



## Deuxième série de mesures

|                                                            |   |       |       |       |       |       |       |                        |
|------------------------------------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------|
| $k^H$                                                      | = | 14,72 | 14,97 | 15,12 |       |       |       | $\overline{m} = 14,94$ |
| $k^D$                                                      | = | 14,27 | 14,31 | 14,19 |       |       |       | $\overline{m} = 14,28$ |
| pH = 0,00 $[NH_3OHCl] = 0,100$ $[>C=O] = 0,0004$ % D = 100 |   |       |       |       |       |       |       |                        |
| $k^H$                                                      | = | 13,70 | 13,44 | 13,48 | 13,42 | 13,19 | 12,90 | 13,60                  |
|                                                            |   | 13,66 | 13,27 |       |       |       |       | $\overline{m} = 13,40$ |
| $k^D$                                                      | = | 12,85 | 12,60 | 12,56 | 13,38 | 13,10 | 13,12 | 13,25                  |
|                                                            |   | 13,23 | 12,82 |       |       |       |       | $\overline{m} = 12,99$ |

TERTIOBUTYL-4-CYCLOHEXANONE : (voir partie Expérimentale) % D = 100

|                                        |   |           |                       |                   |          |  |                       |
|----------------------------------------|---|-----------|-----------------------|-------------------|----------|--|-----------------------|
| <u>CIS-<math>\beta</math>-DECALONE</u> |   | pH = 1,00 | $[NH_3OHCl] = 0,0150$ | $[>C=O] = 0,0002$ | % D = 95 |  |                       |
| $k^H$                                  | = | 9,028     | 9,063                 | 9,205             |          |  | $\overline{m} = 9,10$ |
| $k^D$                                  | = | 9,032     | 9,123                 | 9,048             |          |  | $\overline{m} = 9,07$ |

TETRAMETHYL-3,3,5,5-CYCLOHEXANONE

|       |   |           |                      |                    |           |  |                        |
|-------|---|-----------|----------------------|--------------------|-----------|--|------------------------|
|       |   | pH = 1,00 | $[NH_3OHCl] = 0,100$ | $[>C=O] = 0,00025$ | % D = 100 |  |                        |
| $k^H$ | = | 4,197     | 4,296                | 4,286              |           |  | $\overline{m} = 4,259$ |
| $k^D$ | = | 4,759     | 4,843                | 4,703              |           |  | $\overline{m} = 4,768$ |

CYCLOHEPTANONE

|       |   |           |                       |                   |          |  |                       |
|-------|---|-----------|-----------------------|-------------------|----------|--|-----------------------|
|       |   | pH = 2,00 | $[NH_3OHCl] = 0,0125$ | $[>C=O] = 0,0005$ | % D = 93 |  |                       |
| $k^H$ | = | 7,54      | 7,34                  | 7,47              | 7,54     |  | $\overline{m} = 7,48$ |
| $k^D$ | = | 8,48      | 8,42                  | 8,64              | 8,62     |  | $\overline{m} = 8,54$ |





NORCAMPHERE

|                        |                                    |       |       |                          |           |
|------------------------|------------------------------------|-------|-------|--------------------------|-----------|
| pH = 2,00              | $[\text{NH}_3\text{OHC1}] = 0,200$ |       |       | $[>\text{C=O}] = 0,0004$ | % D = 100 |
| $k^{\text{H}} = 16,73$ | 16,77                              | 16,74 |       | $\bar{m} = 16,75$        |           |
| $k^{\text{D}} = 18,97$ | 19,01                              | 19,04 | 18,96 | $\bar{m} = 18,99$        |           |

 $\alpha$ -INDANONE

|                  |                |                                   |                |                |                          |           |                            |
|------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------|--------------------------|-----------|----------------------------|
|                  | pH = 2,00      | $[\text{NH}_3\text{OHC1}] = 2,00$ |                |                | $[>\text{C=O}] = 0,0005$ | % D = 100 |                            |
| $k^{\text{H}} =$ | 13,74<br>13,96 | 13,33<br>13,74                    | 13,68<br>14,20 | 14,11<br>14,23 | 13,98<br>13,52           | 13,74     | 14,12<br>$\bar{m} = 13,86$ |
| $k^{\text{D}} =$ | 16,28<br>16,37 | 15,94<br>16,03                    | 16,07<br>15,92 | 16,13<br>15,84 | 15,77<br>15,70           | 15,84     | 16,25<br>$\bar{m} = 16,01$ |

Détermination du coefficient  $\rho$  de Hammett à partir des constantes de vitesse d'acétophénones substituées:

|                      |                                    |       |       |                           |
|----------------------|------------------------------------|-------|-------|---------------------------|
| pH = 2,00            | $[\text{NH}_3\text{OHC1}] = 0,600$ |       |       | $[>\text{C=O}] = 0,00015$ |
| p-OH :               | 6,16                               | 6,13  | 6,19  | $\bar{m} = 6,16$          |
| p-OCH <sub>3</sub> : | 7,83                               | 7,59  | 7,70  | $\bar{m} = 7,71$          |
| p-CH <sub>3</sub> :  | 13,72                              | 13,89 | 13,63 | $\bar{m} = 13,7$          |
| m-CH <sub>3</sub> :  | 15,54                              | 15,34 | 15,61 | $\bar{m} = 15,5$          |
| Acétophénone:        | 19,37                              | 19,63 | 19,68 | $\bar{m} = 19,5$          |
| p-F :                | 12,57                              | 12,56 | 12,31 | $\bar{m} = 12,4$          |
| m-OH :               | 18,65                              | 18,65 | 18,88 | $\bar{m} = 18,7$          |
| p-Cl :               | 15,58                              | 15,42 | 15,66 | $\bar{m} = 15,5$          |
| p-Br :               | 16,99                              | 16,68 | 17,40 | $\bar{m} = 17,0$          |
| m-Br :               | 18,90                              | 18,82 | 18,66 | $\bar{m} = 18,8$          |
| p-CF <sub>3</sub> :  | 25,79                              | 25,91 | 25,23 | $\bar{m} = 25,6$          |
| m-NO <sub>2</sub> :  | 16,13                              | 16,06 | 16,12 | $\bar{m} = 16,1$          |
| p-NO <sub>2</sub> :  | 26,87                              | 26,78 | 26,83 | $\bar{m} = 26,8$          |



## BIBLIOGRAPHIE

-----

- 1) - J. JULLIEN et G. LAMATY, Tetrahedron Letters ; 1964, 1023.  
- G. LAMATY, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Montpellier, 1959.
- 2) - P. GENESTE et G. LAMATY, Bull. Soc. Chim. Fr.; 1968, 669.  
P. GENESTE, Thèse de Doctorat ès-Sciences, Montpellier, 1967.
- 3) - H.C. BROWN et K. ICHIKAWA, Tetrahedron ; 1957, 1, 221.
- 4) - H.C. BROWN et J. MUZZIO, J. Am. Chem. Soc. ; 1966, 88, 2811.
- 5) - P. GENESTE, G. LAMATY et C. MOREAU, C.R.Acad. Sc. Paris; 1969, 269, 1012.
- 6) - Références générales sur l'effet isotopique secondaire du deutérium:
  - a) E.A. HALEVI "Secondary Isotope effects" dans "Progress in Physical Organic Chemistry", Vol. 1. Edité par S.G. COHEN, A. STREITWIESER et R.W. TAFT, Inter-science Publishers, New-York, 1963, 109.
  - b) H. SIMON et D. PALM, Angew. Chem. Int. Ed.; 1966, 5, 920.
  - c) P. LASZLO et Z. WELVART, Bull. Soc. Chim. Fr. ; 1966, 2412.
  - d) E.R. THORNTON, Ann. Rev. Phys. Chem. ; 1966, 17, 349.
  - e) W.H. SAUNDERS, Jr. : "Kinetic Isotope Effects" dans "Survey of Progress in Chemistry", Vol. 3. Edité par A.F. SCOTT, Academic Press, N.Y., 1966, 109.
- 7) - V.F. RAAEN, C.J. COLLINS, Pure and Appl. Chem. ; 1964, 8, 347 et 531.
- 8) - Y. POCKER, Proc. Chem. Soc. ; 1960, 17.



- 9) - A.SKITA, Ber. Dtsch. Chem. Ges. ; 1919, 52, 1524 et 1920, 53, 1792.
- 10) - G. VAVON, Bull. Soc. Chim. Fr. ; 1931, 49, 937.
- 11) - W. HUCKEL et E. FRANK, Liebigs Ann. ; 1930, 477, 137.
- 12) - D.H.R. BARTON, J. Chem. Soc. ; 1953, 1027.
- 13) - W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN et D.S. NOYCE, J. Am. Chem. Soc. ; 1956, 78, 2579.
- 14) - G. JUST et R. NAGARAJAN, Experientia ; 1962, 18, 402.
- 15) - H.C. BROWN et H.R. DECK, J. Am. Chem. Soc. ; 1965, 87, 5620.
- 16) - A.V. KAMERNITSKI et A.A. AKHREM, Tetrahedron ; 1962, 18, 705.
- 17) - J.C. RICHER, J. Org. Chem. ; 1964, 30, 324.
- 18) - M. CHEREST et H. FELKIN, Tetrahedron Letters ; 1968, 18, 2205.
- 19) - H.H. HAUBENSTOCK et E.L. ELIEL, J. Am. Chem. Soc.; 1962, 84, 2368.
- 20) - L. PAULING, "The Nature of the Chemical Bond." 3ème édition. Cornell University Press (1960).
- 21) - H.L. ROBERTS et L.A. WOODWARD, Trans. Faraday Soc. ; 1956, 52, 1458.
- 22) - P.T. FORD et R.E. RICHARDS, Disc. Faraday Soc. ; 1955, 19, 230.
- 23) - J. KLEIN, E. DUNKELBLUM, E.L. ELIEL et Y. SENDA, Tetrahedron Letters; 1968, 6127.
- 24) - W.P. JENCKS, "Mechanism and Catalysis of Simple Carbonyl Group Reactions", dans "Progress in Physical Organic Chemistry". Vol. 2. Edité par S.G. COHEN, A. STREITWIESER et R.W. TAFT, Interscience Publishers, N.Y., 1964, 63.
- 25) - E.L. ELIEL et R.S. RO, J. Am. Chem. Soc. ; 1957, 79, 5992.
- 26) - E.L. ELIEL et M.N. RERICK, J. Am. Chem. Soc. ; 1960, 82, 1367.
- 27) - H. KWART et T. TAKESHITA, J. Am. Chem. Soc. ; 1962, 84, 2833.
- 28) - E.L. ELIEL, J. Chem. Educ. ; 1960, 37, 126.
- 29) - D. GRAVEL, Doctorat Thesis, University of Montreal, April 1962.
- 30) - G.F. HENNION et F.X. O'SHEA, J. Am. Chem. Soc.; 1958, 80, 614.
- 31) - G.D. MEAKINS, R.K. PEREY (Mrs.) E.E. RICHARDS et R.N. YOUNG, J. Chem. Soc. ; (C), 1968, 1106.
- 32) - W.J. HOULIHAN, J. Org. Chem. ; 1962, 27, 3860.
- 33) - H. FAVRE et D. GRAVEL, Can. J. Chem. ; 1961, 39, 1548.



- 34) - H.O. HOUSE et W.L. RESPESS, J. Org. Chem. ; 1965, 30, 301.
- 35) - G. LAMATY et J.P. ROQUE, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas ; 1969, 88, 131.
- 36) - A. BONDI, J. Phys. Chem. ; 1964, 68, 441.
- 37) - K. BOWDEN et M. HARDY, Tetrahedron ; 1966, 22, 1169.
- 38) - P.T. LANSBURY et R.E. Mac LEAY, J. Am. Chem. Soc. ; 1965, 87, 831.
- 39) - J.W. BAKER et H.B. HOPKINS, J. Chem. Soc. ; 1949, 1089.
- 40) - R.N. LEWIS et J.R. WRIGHT, J. Am. Chem. Soc.; 1952, 74, 1257.
- 41) - M. ANTEUNIS et J. Van SCHOOTE, Bull. Soc. Chim. Belg. ; 1963, 72, 776.
- 42) - G. PERRAULT, Mémoire de Maîtrise, Faculté des Sciences, University of Montréal, Sept. 1962.
- 43) - H.H. HAUBENSTOCK et E.L. ELIEL, J. Am. Chem. Soc. ; 1962, 84, 2363.
- 44) - D.C. AYRES et R. SAWDAYE, J. Chem. Soc. ; (B) 1967, 581.
- 45) - S.R. LANDOR et J.P. REGAN, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1159.
- 46) - M. SHIOTA, J. Chem. Soc. Japan ; 1955, 76, 1272.
- 47) - M. SHIOTA, J. Chem. Soc. Japan ; 1956, 77, 778.
- 48) - M. SHIOTA, J. Chem. Soc. Japan ; 1956, 77, 1166.
- 49) - L.F. FIESER et J. RIGAUDY ; J. Am. Chem. Soc.; 1951, 73, 4660.
- 50) - R. HOWE, E.C. FRIEDRICH et S. WINSTEIN ; J. Am. Chem. Soc.; 1965, 87, 379.
- 51) - G. LAMATY et J.P. ROQUE, Tetrahedron Letters ; 1967, 5293.
- 52) - P. GENESTE, G. LAMATY, B. VIDAL, C.R. Acad. Sc. Paris ; 1968, 266, 1387.
- 53) - P. GENESTE, G. LAMATY, B. VIDAL, Bull. Soc. Chim. Fr.; 1969, 2027.
- 54) - R.W. TAFT, "Steric Effects in Organic Chemistry", M.S. NEWMAN (Ed) WILEY, 1956, 591.
- 55) - J.D. SWALEN et C.C. CONSTAIN, J. Chem. Phys. ; 1959, 31, 1562.
- 56) - H.C. BROWN, J.H. BREWSTER et H. SHECHTER, J. Am. Chem. Soc. ; 1954 76, 467.
- 57) - E.L. ELIEL, "Stereochemistry of Carbon Compounds" Mc Graw Hill Book Company Inc. , N.Y., 1962.





- 58) - N.L. ALLINGER, J. ALLINGER et M.A. DAROOGHE, J. Am. Chem. Soc. ; 1964, 86, 4061.
- 59) - G.J. KARABATSOS et N. HSI, J. Am. Chem. Soc. ; 1965, 87, 2864.
- 60) - C. ROMERS et J.E.G. CREUTZBERG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas ; 1956, 75, 331.
- 61) - S.S. BUTCHER et E.B. WILSON Jr., J. Chem. Phys. ; 1964, 40, 1671.
- 62) - R.J. ABRAHAM et J.A. POPLE, Mol. Phys. ; 1960, 3, 609.
- 63) - W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron Letters; 1963, 26, 1833.
- 64) - C. CLEMENT, Thèse de Doctorat, Bordeaux, 1965.
- 65) - F. RASCHIG et W. PRAHL, Ann. ; 1926, 448, 265 et 312.
- 66) - C.N. CAUGHLAN et H.V. TARTAR, J. Am. Chem. Soc. ; 1941, 63, 1265.
- 67) - R.L. SHRINER et A.H. LAND, J. Org. Chem. ; 1941, 6, 888.
- 68) - a) T.D. STEWART et L.H. DONNALLY, J. Am. Chem. Soc. ; 1932, 54, 2333.  
b) T.D. STEWART et L.H. DONNALLY, J. Am. Chem. Soc. ; 1932, 54, 3555.  
c) T.D. STEWART et L.H. DONNALLY, J. Am. Chem. Soc. ; 1932, 54, 3559.
- 69) - M.A. GUBAREVA, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) ; 1947, 17, 2259.
- 70) - J.A. SOUSA et J.D. MARGERUM, J. Am. Chem. Soc. ; 1960, 82, 3013.
- 71) - a) K. ARAI, Nippon Kagaku Zasshi ; 1961, 82, 1431.  
b) K. ARAI, Nippon Kagaku Zasshi ; 1962, 83, 765.  
c) K. ARAI, Nippon Kagaku Zasshi ; 1961, 82, 955.
- 72) - a) K. SHINRA et K. ISHIKAWA, J. Chem. Soc. Japan ; 1954, 75, 661.  
b) K. SHINRA et K. ISHIKAWA, J. Chem. Soc. Japan ; 1956, 77, 275.  
c) K. SHINRA et K. ISHIKAWA, J. Chem. Soc. Japan ; 1954, 75, 664.
- 73) - D.A. BLACKADDER et Sir Cyril HINSHELWOOD, J. Chem. Soc. ; 1958, 2720 et 2728.
- 74) - G.S. HAMMOND, J. Am. Chem. Soc. ; 1955, 77, 334.
- 75) - L.S. BARTELL et H.K. HIGGINBOTHAM, J. Chem. Phys. ; 1965, 42, 851.
- 76) - V.J. SHINER Jr. J. Am. Chem. Soc. ; 1960, 82, 2655.
- 77) - V.J. SHINER Jr., B.L. MURR et G. HEINEMANN, J. Am. Chem. Soc.; 1963, 85, 2413.
- 78) - a) V.J. SHINER et J.G. JEWETT, J. Am. Chem. Soc.; 1964, 85, 945.  
b) V.J. SHINER et J.G. JEWETT, J. Am. Chem. Soc.; 1965, 87, 1382.  
c) V.J. SHINER et J.G. JEWETT, J. Am. Chem. Soc.; 1965, 87, 1384.



- 79) - M. HANACK, "Conformation Theory". Ed. A.T. Blomquist, Academic Press, New-York (1965).
- 80) - E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON, "Conformational Analysis". Intersciences Publishers, N.Y. (1965).
- 81) - R.O.C. NORMAN, Chem. in Britain; 1970, 6, 66.
- 82) - P. GENESTE, G. LAMATY, Tetrahedron Letters; 1965, 4633.
- 83) - V.J. SHINER Jr. et S. CROSS, J. Am. Chem. Soc.; 1957, 79, 3599.
- 84) - V.J. SHINER Jr. Tetrahedron; 1959, 5, 243.
- 85) - V.J. SHINER Jr., H.R. MAHLER, R.H. BACKER et R.R. HIATT, Ann. New-York, Acad. Sci. ; 1960, 84, 583.
- 86) - A. BAUDER, F. TANK et Hs.H. GÜNTARD, Helv. Chim. Acta ; 1963, 46 1453.
- 87) - B. VIDAL, Thèse de Spécialité, Montpellier, 1968.
- 88) - M. FETIZON, J. GORE, P. LASZLO et B. WAEGELL, J. Org. Chem. ; 1966, 31, 4047.
- 89) - Références générales concernant le mécanisme de la réaction d'oxydation :
  - a) W.P. JENCKS : "Mechanism and catalysis of simple carbonyl group reactions", dans Progress in Physical Organic Chemistry" Vol. 2 Edité par S.G. COHEN, A. STREITWIESER et R.W. TAFT - Interscience Publishers, New-York, 1964, 63.
  - b) W.P. JENCKS : "Catalysis in Chemistry and Enzymology" McGraw-Hill Book Company, New-York, 1969.
- 90) - E.H. CORDES et W.P. JENCKS, J. Am. Chem. Soc.; 1962, 84, 4319.
- 91) - E.H. CORDES et W.P. JENCKS, J. Am. Chem. Soc.; 1962, 84, 832.
- 92) - J. KOSKIKALLIO, Acta, Chem. Scand.; 1956, 10, 1267.
- 93) - J. UGELSTAD et J. De JONGE, Rec. Trav. Chim.; 1957, 76, 919.
- 94) - W.P. JENCKS, J. Am. Chem. Soc.; 1959, 81, 475.
- 95) - R.B. MARTIN, J. Phys. Chem. ; 1964, 68, 1369.
- 96) - E. BARRETT et A. LAPWORTH, J. Chem. Soc.; 1908, 93, 85.
- 97) - J.B. CONANT et P.D. BARTLETT, J. Am. Chem. Soc.; 1932, 54, 2881.
- 98) - F.H. WESTHEIMER, J. Am. Chem. Soc.; 1934, 56, 1962.
- 99) - H.C. BROWN et Y. OKAMOTO, J. Am. Chem. Soc.; 1958, 80, 4979.



- 100) - D.H. McDANIEL et H.C. BROWN, J. Org. Chem. ; 1958, 23, 420.
- 101) - J.E. LEFFLER et E. GRUNWALD : "Rates and Equilibria of Organic Reactions", J. Wiley, New-York, 1963
- 102) - G. BERTHIER et J. SERRE : "General and theoretical aspects of the carbonyl group" dans "The chemistry of the carbonyl group" Edité par S. PATAI, Interscience Publishers, New-York, 1966.
- 103) - J.E. REIMANN et W.P. JENCKS, J. Am. Chem. Soc.; 1966, 88, 3973.
- 104) - N.L. ALLINGER, J. Am. Chem. Soc. ; 1959, 81, 5727.
- 105) - N.L. ALLINGER et L.A. FREIBERG, J. Am. Chem. Soc.; 1960, 82, 2393.
- 106) - N.L. ALLINGER, H.M. BLATTER, L.A. FREIBERG, F.M. KARKOWSKI, J. Am. Chem. Soc. ; 1966, 88, 2999.
- 107) - M.J. HANLEY, Thèse de Doctorat, New-York, 1966.
- 108) - A.I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry" Logmans, 3ème édition, 1961, p. 351.
- 109) - H.C. BROWN et C.P. GARG, J. Am. Chem. Soc. ; 1961, 83, 2952.
- 110) - E.L. ELIEL et C.A. LUKACH, J. Am. Chem. Soc.; 1957, 79, 5986.
- 111) - M. FETIZON, J. GORE, P. LASZLO et B. WAEGELL, J. Org. Chem. ; 1966, 31, 4047.
- 112) - A. STREITWIESER Jr. R.H. JAGOW, R.C. FAHEY, S. SUZUKI, J. Am. Chem. Soc.; 1958, 80, 2326.
- 113) - J.W. LOWN, Can. J. Chem. ; 1965, 43, 3294.
- 114) - J.P. SCHAEFER et D.S. WEINBERG, Tetrahedron Letters; 1965, 23, 1801.
- 115) - G. CHIURDOGLU et M. MASSCHELEIN, Bull. Soc. Chim. Belg. ; 1960, 69, 154.
- 116) - R.A. PICKERING et C.C. PRICE, J. Am. Chem. Soc.; 1958, 80, 4931.
- 117) - R.G. BATES : "Determination of pH" J. Wiley, New-York, (1964) p. 123 - 128.
- 118) - W.E. DEMING : "Statistical Adjustment of Data" J. Wiley, N.Y. 1948.
- 119) - T.C. BISSOT, R.W. PARRY et D.H. CAMPBELL, J. Am. Chem. Soc.; 1957, 79, 796.













